

Faculté de Médecine

Année 2022

Thèse N°

Thèse pour le diplôme d'État de docteur en Médecine

Présentée et soutenue publiquement

Le 14 novembre 2022

Par Camille KAZMIERCZAK

Née le 9 juin 1994 à Châteauroux (36)

Etude des modalités de consommation des inhibiteurs de la pompe à protons chez des patients en soins primaires.

Thèse dirigée par le Docteur Karen RUDELLE

Examineurs :

Mme le Professeur Nathalie DUMOITIER

Présidente

Mme le Docteur Karen RUDELLE

Directrice de thèse et juge

M. le Docteur Marc LABRIFFE

Juge

M. le Docteur Gaëtan HOUDARD

Juge

Mme le Docteur Elodie PFENDER

Membre invitée





Thèse pour le diplôme d'État de docteur en Médecine

Présentée et soutenue publiquement

Le 14 novembre 2022

Par Camille KAZMIERCZAK

Née le 9 juin 1994 à Châteauroux (36)

Etude des modalités de consommation des inhibiteurs de la pompe à protons chez des patients en soins primaires.

Thèse dirigée par le Docteur Karen RUDELLE

Examineurs :

Mme le Professeur Nathalie DUMOITIER

Présidente

Mme le Docteur Karen RUDELLE

Directrice de thèse et juge

M. le Docteur Marc LABRIFFE

Juge

M. le Docteur Gaëtan HOUDARD

Juge

Mme le Docteur Elodie PFENDER

Membre invitée

Doyen de la Faculté

Monsieur le Professeur **Pierre-Yves ROBERT**

Assesseurs

Madame le Professeur **Marie-Cécile PLOY**

Monsieur le Professeur **Jacques MONTEIL**

Monsieur le Professeur **Philippe BERTIN**

Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers

ABOYANS Victor	CARDIOLOGIE
ACHARD Jean-Michel	PHYSIOLOGIE
AJZENBERG Daniel	PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE
ALAIN Sophie	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
AUBARD Yves	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE
AUBRY Karine	O.R.L.
BERTIN Philippe	THERAPEUTIQUE
CAIRE François	NEUROCHIRURGIE
CHARISSOUX Jean-Louis	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
CLAVERE Pierre	RADIOTHERAPIE
CLEMENT Jean-Pierre	PSYCHIATRIE D'ADULTES
CORNU Elisabeth	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIOVASCULAIRE
COURATIER Philippe	NEUROLOGIE
DAVIET Jean-Christophe	MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION
DESCAZEAUD Aurélien	UROLOGIE
DES GUETZ Gaëtan	CANCEROLOGIE

DRUET-CABANAC Michel	MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL
DURAND-FONTANIER Sylvaine	ANATOMIE (CHIRURGIE DIGESTIVE)
FAUCHAIS Anne-Laure	MEDECINE INTERNE
FAUCHER Jean-François	MALADIES INFECTIEUSES
FAVREAU Frédéric	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
FEUILLARD Jean	HEMATOLOGIE
FOURCADE Laurent	CHIRURGIE INFANTILE
GAUTHIER Tristan	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE
GUIGONIS Vincent	PEDIATRIE
HANTZ Sébastien	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
HOUETO Jean-Luc	NEUROLOGIE
JACCARD Arnaud	HEMATOLOGIE
JACQUES Jérémie	GASTRO-ENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE
JAUBERTEAU-MARCHAN M. Odile	IMMUNOLOGIE
JESUS Pierre	NUTRITION
JOUAN Jérôme	CHIRURGIE THORACIQUE ET VASCULAIRE
LABROUSSE François	ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES
LACROIX Philippe	MEDECINE VASCULAIRE
LAROCHE Marie-Laure	PHARMACOLOGIE CLINIQUE
LIENHARDT-ROUSSIE Anne	PEDIATRIE
LOUSTAUD-RATTI Véronique	HEPATOLOGIE
LY Kim	MEDECINE INTERNE
MABIT Christian	ANATOMIE
MAGNE Julien	EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE DE LA SANTE ET PREVENTION
MAGY Laurent	NEUROLOGIE

MARCHEIX Pierre-Sylvain	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE
MARIN Benoît	EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE DE LA SANTE ET PREVENTION
MARQUET Pierre	PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE
MATHONNET Muriel	CHIRURGIE DIGESTIVE
MELLONI Boris	PNEUMOLOGIE
MOHTY Dania	CARDIOLOGIE
MONTEIL Jacques	BIOPHYSIQUE ET MEDECINE NUCLEAIRE
MOUNAYER Charbel	RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE
NATHAN-DENIZOT Nathalie	ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION
NUBUKPO Philippe	ADDICTOLOGIE
OLLIAC Bertrand	PEDOPSYCHIATRIE
PARAF François	MEDECINE LEGALE ET DROIT DE LA SANTE
PLOY Marie-Cécile	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
PREUX Pierre-Marie	EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE DE LA SANTE ET PREVENTION
ROBERT Pierre-Yves	OPHTALMOLOGIE
ROUCHAUD Aymeric	RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE
SALLE Jean-Yves	MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION
STURTZ Franck	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
TCHALLA Achille	GERIATRIE ET BIOLOGIE DU VIEILLISSEMENT
TEISSIER-CLEMENT Marie-Pierre	ENDOCRINOLOGIE, DIABETE ET MALADIES METABOLIQUES
TOURE Fatouma	NEPHROLOGIE
VALLEIX Denis	ANATOMIE
VERGNENEGRE Alain	EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE DE LA SANTE ET PREVENTION
VERGNE-SALLE Pascale	THERAPEUTIQUE

VIGNON Philippe	REANIMATION
VINCENT François	PHYSIOLOGIE
YARDIN Catherine	CYTOLOGIE ET HISTOLOGIE

Professeurs Associés des Universités à mi-temps des disciplines médicales

BRIE Joël	CHIRURGIE MAXILLO-FACIALE ET STOMATOLOGIE
KARAM Henri-Hani	MEDECINE D'URGENCE
MOREAU Stéphane	EPIDEMIOLOGIE CLINIQUE

Maitres de Conférences des Universités – Praticiens Hospitaliers

BOURTHOUMIEU Sylvie	CYTOLOGIE ET HISTOLOGIE
COUVE-DEACON Elodie	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
DELUCHE Elise	CANCEROLOGIE
DUCHESNE Mathilde	ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES
DURAND Karine	BIOLOGIE CELLULAIRE
ESCLAIRE Françoise	BIOLOGIE CELLULAIRE
FAYE Pierre-Antoine	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
FREDON Fabien	ANATOMIE/CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE
LALOZE Jérôme	CHIRURGIE PLASTIQUE
LE GUYADER Alexandre	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIOVASCULAIRE
LIA Anne-Sophie	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
RIZZO David	HEMATOLOGIE
TERRO Faraj	BIOLOGIE CELLULAIRE
WOILLARD Jean-Baptiste	PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE

P.R.A.G.

GAUTIER Sylvie	ANGLAIS
-----------------------	---------

Assistants Hospitaliers Universitaires

APPOURCHAUX Evan	ANATOMIE CHIRURGIE DIGESTIVE
BUSQUET Clémence	HEMATOLOGIE
HAZELAS Pauline	BIOCHIMIE
DUPONT Marine	HEMATOLOGIE BIOLOGIQUE
DURIEUX Marie-Fleur	PARASITOLOGIE
LABRIFFE Marc	PHARMACOLOGIE
LADES Guillaume	BIOPHYSIQUE ET MEDECINE NUCLEAIRE
LEFEBVRE Cyrielle	ANESTHESIE REANIMATION
LOPEZ Stéphanie	MEDECINE NUCLEAIRE
MARTIN ép. DE VAULX Laury	ANESTHESIE REANIMATION
MEYER Sylvain	BACTERIOLOGIE VIROLOGIE HYGIENE
MONTMAGNON Noëlie	ANESTHESIE REANIMATION
PASCAL Virginie	IMMUNOLOGIE CLINIQUE
PLATEKER Olivier	ANESTHESIE REANIMATION
ROUX-DAVID Alexia	ANATOMIE CHIRURGIE DIGESTIVE

Chefs de Clinique – Assistants des Hôpitaux

ALBOUYS Jérémie	HEPATO GASTRO ENTEROLOGIE
ARGOULON Nicolas	PNEUMOLOGIE
ASLANBEKOVA Natella	MEDECINE INTERNE
AVRAM Ioan	NEUROLOGIE VASCULAIRE
BEAUJOUAN Florent	CHIRURGIE UROLOGIQUE
BERRAHAL Insaf	NEPHROLOGIE
BLANQUART Anne-Laure	PEDIATRIE (REA)
BOGEY Clément	RADIOLOGIE

BONILLA Anthony	PSYCHIATRIE
BOSCHER Julien	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
CAUDRON Sébatien	RADIOLOGIE
CAYLAR Etienne	PSYCHIATRIE ADULTE
CENRAUD Marie	NEUROLOGIE
CHAUBARD Sammara	HEMATOLOGIE
CHAUVET Romain	CHIRURGIE VASCULAIRE
CHROSCIANY Sacha	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE
COMPAGNON Roxane	CHIRURGIE INFANTILE
DARBAS Tiffany	ONCOLOGIE MEDICALE
DESCHAMPS Nathalie	NEUROLOGIE
DESCLEE de MAREDSOUS Romain	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
DOUSSET Benjamin	CARDIOLOGIE
DUPIRE Nicolas	CARDIOLOGIE
FESTOU Benjamin	MALADIES INFECTIEUSES ET TROPICALES
FIKANI Amine	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIOVASCULAIRE
FORESTIER Géraud	RADIOLOGIE
GEYL Sophie	GASTROENTEROLOGIE
GIOVARA Robin	CHIRURGIE INFANTILE
GUILLAIN Lucie	RHUMATOLOGIE
LAGOUEYTE Benoit	ORL
LAUVRAY Thomas	PEDIATRIE
LEMNOS Leslie	NEUROCHIRURGIE
MAURIANGE TURPIN Gladys	RADIOTHERAPIE

MOHAND O'AMAR ép. DARI Nadia	GYNECOLOGIE OBSTETRIQUE
PEYRAMAURE Clémentine	ONCOLOGIE MEDICALE
PIRAS Rafaela	MEDECINE D'URGENCE
RATTI Nina	MEDECINE INTERNE
ROCHER	Maxime OPHTALMOLOGIE
SALLEE Camille	GYNECOLOGIE OBSTETRIQUE
SANCHEZ Florence	CARDIOLOGIE
SEGUY ép. REBIERE Marion	MEDECINE GERIATRIQUE
SERY Arnaud	ORL
TARDIEU Antoine	GYNECOLOGIE OBSTETRIQUE
THEVENOT Bertrand	PEDOPSYCHIATRIE
TORDJMAN Alix	GYNECOLOGIE MEDICALE
TRICARD Jérémy	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIOVASCULAIRE MEDECINE VASCULAIRE
VAIDIE Julien	HEMATOLOGIE CLINIQUE
VERNAT-TABARLY Odile	OPHTALMOLOGIE

Chefs de Clinique – Médecine Générale

BOURGAIN Clément

RUDELLE Karen

Praticiens Hospitaliers Universitaires

CHRISTOU Niki	CHIRURGIE VISCERALE ET DIGESTIVE
COMPAGNAT Maxence	MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION
HARDY Jérémie	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE
LAFON Thomas	MEDECINE D'URGENCE
SALLE Henri	NEUROCHIRURGIE

Remerciements

Aux membres du jury

A Madame le Professeur Nathalie DUMOITIER

Pour me faire l'honneur de présider ce jury. Je vous remercie de l'intérêt que vous avez porté à ce travail. Veuillez recevoir mes remerciements les plus respectueux.

A Madame le Docteur Karen RUDELLE

Pour avoir proposé ce sujet d'étude qui était très intéressant. C'était très agréable de travailler ensemble, merci pour votre implication, réactivité et disponibilité. Et merci de votre bienveillance. J'espère que le résultat sera à la hauteur de vos attentes.

A Monsieur le Docteur Gaëtan HOUDARD

Pour me faire l'honneur de participer à ce jury. J'ai apprécié votre dynamisme et vos remarques toujours pertinentes lors des cours de GEP.

A Monsieur le Docteur Marc LABRIFFE

Pour me faire l'honneur d'être membre du jury. J'espère que ce travail aura suscité votre intérêt.

A Madame le Docteur Elodie PFENDER

Pour me faire l'honneur d'être membre du jury. Je vous remercie pour votre collaboration à travers le CIC qui sans cela, ce travail n'aurait pas pu exister.

Un remerciement également aux autres membres du CIC du CHU qui ont participé tout au long de l'étude.

A mes tuteurs de stage

Au docteur Taudin qui m'a donné initialement le goût de la médecine général pendant l'externat, je te remercie d'avoir été mon tuteur pendant 3 ans.

Au Dr Masdupuy, au Dr Deliat, au Dr Sabouraud, au Dr Abela, au Dr Bousseyrroux-Lamagat, au Dr Jallet, ce fut un réel plaisir de travailler avec vous. Merci pour votre bienveillance, vos enseignements dans des domaines variés et votre bonne humeur.

A toute l'équipe des urgences de Brive, j'ai beaucoup appris grâce à vous. J'aurais beaucoup rigolé aussi même pendant les gardes de nuit blanche. Vous êtes super.

A l'équipe de gynécologie et plus particulièrement au Dr Joomaye Bibi, je suis très contente de t'avoir rencontrée et de continuer à te voir. Aux infirmières et secrétaires qui ont été un grand soutien pendant ce stage parfois difficile.

A l'équipe de P10, ce fut un semestre très enrichissant, souvent fatiguant mais je n'en retiens que le meilleur et surtout nos parties de foot le soir.

A ma famille

A mes parents, merci pour votre éducation et la transmission (et de continuer) de vos savoir-faire. C'est grâce à vous, si je suis devenue un peu manuelle. Les week-ends chez vous pendant ces années d'études ont été une bouffée d'oxygène pour moi et m'ont montré qu'il n'y avait pas que la médecine dans la vie.

A mon frère Pierre, petit frère par l'âge mais grand frère par ta maturité aussi bien sur le plan professionnel que personnel. Merci de m'avoir supportée pendant notre enfance.

A ma Nana, je te remercie de m'avoir accompagnée et soutenue tout au long de ce parcours et un grand merci pour ta relecture.

A mes grands-parents Kazmierczak, je n'ai que de bons souvenirs des vacances passées chez vous pendant notre enfance.

A mon papy, tu es parti trop tôt, j'aurais aimé que tu puisses assister à l'aboutissement de toutes ces années d'études.

Je vous aime.

A Vincent, mon chéri, je te remercie pour ton soutien depuis toutes ces années. Je suis fière de toi, de ta persévérance, de ta motivation et de ton adaptabilité à toute épreuve. J'adore partir à l'aventure avec toi et j'ai hâte de continuer à parcourir le monde à tes côtés. Je t'aime.

A ma belle-famille et François, merci pour votre grande générosité.

A mes amis

A mes amis d'enfance, Fred le meilleur, Marjorie, Mathieu, Clotilde, Julien, Alice, Nina, Camille, Pauline, Hélène, Chloé et les autres, le temps et la distance nous auront éloignés parfois, mais vous comptez toujours dans mon cœur et quand on se revoit c'est comme avant. Merci

A la team des grosses poches, ces années d'externat n'auraient pas été les mêmes sans vous. A nos souvenirs des jeudis soir, de nos escapades à la montagne, à la Réunion et ailleurs. Vous êtes ma deuxième famille. Je vous attends en Nouvelle Calédonie.

A Raph et Anaïs, le hasard des rencontres Airbnb qui nous a menés à Nouméa et passer avec vous des soirées dans le Lot. Je vous souhaite que ça continue encore.

A la team des p'tits filous, le début d'internat aux urgences ne pouvait pas être mieux. Internat qui a continué avec la rencontre de Claudine, on aura bien ri mais aussi beaucoup râlé en stage ensemble. Merci pour votre présence mes coloc's pref', de simples co-internes, vous êtes devenus des amis.

A l'OCT Family, et les copains de Vincent qui m'ont acceptée parmi les leurs, merci pour votre bonne humeur et tous les moments partagés ensemble.

Aux belles rencontres faites pendant l'internat, Enora, Julie et Manon, Marina et Dimitri, Ludivine et les autres.

A mon co-interne Dimitri, collaborateur de cette étude sur les IPP, merci pour ton entraide et bon courage pour écrire et finaliser ta thèse.

Droits d'auteurs

Cette création est mise à disposition selon le Contrat :

« **Attribution-Pas d'Utilisation Commerciale-Pas de modification 3.0 France** »

disponible en ligne : <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/fr/>



Liste des abréviations

AINS : Anti-Inflammatoire Non Stéroïdien

AM : Assurance Maladie

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

ANSM : Agence National de Sécurité du Médicament et des produits de santé

CIC : Centre d'Investigation Clinique

CHU : Centre Hospitalier Universitaire

CRGE : Collège Régional des Généralistes Enseignants

DUMG : Département Universitaire de Médecine Générale

EHPAD : Établissement d'Hébergement pour Personnes Agées Dépendantes

FDA : Food and Drugs Administration

HAS : Haute Autorité de Santé

IPP : Inhibiteur de la Pompe à Protons

MSU : Maître de Stage Universitaire

NIA : Néphrite interstitielle aiguë

OMÉDIT : Observatoires des Médicaments, Dispositifs médicaux et Innovations Thérapeutiques

RCP : Résumé des Caractéristiques du Produit

RGO : Reflux Gastro-œsophagien

ROSP : Rémunération sur Objectifs de Santé Publique

SMR : Service Médical Rendu

Table des matières

Liste des abréviations.....	17
Introduction	24
Généralités.....	25
1.1. Historique.....	25
1.2. Mode d'action	26
1.3. Indications des IPP	27
1.3.1. Traitement du RGO	27
1.3.1.1. Sans œsophagite	27
1.3.1.2. Avec œsophagite	27
1.3.2. Patients traités par anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)	28
1.3.2.1. Prévention des lésions gastroduodénales dues aux AINS.....	28
1.3.2.2. Traitement des lésions induites par les AINS	28
1.3.3. Traitement des ulcères gastroduodénaux et éradication d'Helicobacter pylori	28
1.3.3.1. Traitement des ulcères gastroduodénaux sans infection à Helicobacter pylori	28
1.3.3.2. Traitement des ulcères gastroduodénaux avec infection à Helicobacter pylori	28
1.3.4. Prévention et traitement des hémorragies digestives hautes d'origine ulcéreuse	29
1.3.5. Syndrome de Zollinger-Ellison.....	29
1.4. Effets indésirables.....	30
1.4.1. Mortalité	30
1.4.2. Infections digestives	30
1.4.3. Pneumopathie	31
1.4.4. Insuffisance rénale	31
1.4.5. Fractures ostéoporotiques	32
1.4.6. Malabsorption et complications métaboliques.....	32
1.4.6.1. Hypomagnésémie	32

1.4.6.2. Carence en vitamine B12.....	33
1.4.6.3. Hyponatrémie.....	33
1.4.7. Effet rebond.....	33
1.5. Mésusage des IPP.....	33
1.5.1. Alerte de la HAS.....	34
1.5.2. Chez la personne âgée	34
1.5.3. Association d'un IPP avec un AINS	35
1.5.4. Prescription au long cours	35
1.5.5. Freins à la déprescription	36
1.6. Impact financier et consommation des IPP	36
1.7. Valoriser le bon usage des IPP	37
1.7.1. Assurance maladie	37
1.7.2. Patients	37
1.8. Contexte et justification de l'étude.....	38
Matériel et méthodes.....	39
2.1. Type d'étude	39
2.2. Objectif principal	39
2.3. Objectifs secondaires.....	39
2.4. Déroulé de l'étude.....	39
2.4.1. Le recrutement	39
2.4.2. La population cible.....	40
2.4.3. Le questionnaire.....	40
2.4.4. Réalisation de l'étude	40
2.5. Recueil des données et analyses statistiques	41
2.6. Ethique	41
Résultats	42
3.1. Taux de réponses	42
3.2. Données des médecins recrutés.....	43

3.3. Données descriptives des patients participants.....	44
3.4. Description des modalités de consommation des IPP.....	44
3.4.1. Prescripteurs initiateurs de l'IPP.....	44
3.4.2. Motifs de prise de l'IPP.....	45
3.4.3. Modes de prise de l'IPP.....	46
3.4.4. Utilisations appropriées ou non en fonction du mode et motifs de prise.....	48
3.4.5. Recours à l'automédication.....	49
3.4.6. Connaissance de l'existence d'effets indésirables de l'IPP.....	50
3.4.7. Perspective d'arrêt de l'IPP.....	51
3.4.8. Comparaison en fonction des connaissances et de la perspective d'arrêt.....	53
3.5. Utilisateurs au long cours.....	54
3.5.1. En fonction de l'âge.....	54
3.5.2. En fonction de la durée et de l'utilisation.....	54
3.5.3. En fonction de la perspective d'arrêt de l'IPP et des connaissances des effets indésirables.....	54
Discussion.....	55
4.1. Validité interne.....	55
4.1.1. Forces de l'étude.....	55
4.1.2. Limites de l'étude.....	56
4.2. Validité externe de l'étude.....	57
4.2.1. Prise d'IPP quotidienne au long cours.....	57
4.2.2. Utilisations inappropriées.....	58
4.2.3. Faibles connaissances des patients de l'existence d'effets indésirables.....	58
4.2.4. Degré d'attachement fort à l'IPP.....	58
4.2.5. Peu d'automédication.....	59
4.2.6. Les généralistes : Principaux prescripteurs.....	60
4.3. Perspectives de l'étude.....	60
4.3.1. Informer et responsabiliser les patients.....	60

4.3.2. Valoriser la prévention	60
4.3.3. Faire évoluer les IPP dans les pharmacies	61
4.3.4. Utiliser l'outil STOPP/START	61
4.3.5. Favoriser la coopération entre les différents acteurs de santé et le patient	61
Conclusion	62
Références bibliographiques	63
Annexes	70
Serment d'Hippocrate.....	83

Table des illustrations

Figure 1 : Mécanisme d'action des différentes classes thérapeutiques.....	26
Figure 2 : Diagramme de flux	42
Figure 3 : Répartition des participants par tranches d'âge (n=410)	44
Figure 4 : Initiateurs d'IPP (n=410)	44
Figure 5 : Répartition des motifs de prise de l'IPP	45
Figure 6 : Répartition des modes de prise	46
Figure 7 : Répartition des participants selon le mode de prise et en fonction des tranches d'âge (test Chi ² p=0,49) (n=410).....	46
Figure 8 : Répartition croisée des utilisateurs selon la tranche d'âge et la durée de la prise (n=292).....	47
Figure 9 : Répartition selon les utilisations appropriées ou non (n=410)	48
Figure 10 : Répartition croisée des participants selon leur âge et les utilisations appropriées ou non (test Chi ² p=0,0025) (n=410).....	49
Figure 11 : Répartition des différents motifs d'automédication (n=29).....	49
Figure 12 : Répartition des réponses concernant l'existence ou non d'effets indésirables des IPP (n=410).....	50
Figure 13 : Répartition des réponses concernant la connaissance de l'existence ou non d'effets indésirables des IPP en fonction de l'âge (test Fisher p=0,17) (n=410)	50
Figure 14 : Répartition des réponses concernant la perspective d'arrêt de l'IPP (n=410)	51
Figure 15 : Répartition des réponses concernant la perspective d'arrêt de l'IPP et les tranches d'âge (test Fisher p=0,33) (n=410).....	51
Figure 16 : Répartition des réponses des motifs de poursuite de l'IPP (n=254)	52
Figure 17 : Répartition des réponses des motifs d'arrêt de l'IPP (n=113).....	52
Figure 18 : Répartition croisée des perspectives d'arrêt en fonction des utilisations appropriées ou non (test Chi ² p=0,0026) (n=410)	53
Figure 19 : Répartition croisée des perspectives d'arrêt en fonction des connaissances sur les effets indésirables (test Fisher p=0,047) (n=410)	53

Table des tableaux

Tableau 1 : Liste des IPP sous forme orale disponible en France (9)	25
Tableau 2 : Caractéristiques des médecins recrutés	43

Introduction

Les inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) sont des médicaments très efficaces pour réduire l'acidité gastrique.

Depuis leur apparition en France en 1987, la classe thérapeutique s'est constituée de cinq molécules qui sont très largement utilisées par les patients.

En 2019, ce n'est pas moins d'un quart des français qui consomme un IPP. Le volume du nombre de boîtes remboursées a augmenté de 13 % ces 5 dernières années. Cela entraîne des coûts de remboursement considérables, qui s'élèvent à 307 millions d'euros. De plus, la moitié de ces utilisations seraient injustifiées selon l'Assurance Maladie (1)(2).

Considérés comme sûrs, avec un bénéfice/risque important, les IPP sont prescrits et utilisés au long cours en dehors des indications malgré la fiche de bon usage publiée par la HAS en 2009 (Annexe 1).

Cependant, de récentes études ont mis en lumière la survenue d'existence d'effets indésirables lors des utilisations prolongées (3)(4)(5). Ces risques iatrogéniques sont mal connus des prescripteurs.

La fréquence d'utilisation des IPP augmente avec l'âge. En effet, selon les données de remboursement des IPP de l'Assurance Maladie de 2019, quatre personnes sur dix avaient plus de 65 ans (2).

Les personnes âgées souvent polymédiquées et fragiles sont donc particulièrement exposées à des risques de complications pouvant être graves suite à des prises au long cours.

Devant cet usage massif constaté, la direction de la sécurité sociale en 2009 puis récemment en 2019 a saisi la commission de transparence pour réévaluer le service médical rendu des IPP et a demandé de limiter la durée de remboursement (6)(7).

L'utilisation des IPP est par conséquent un enjeu de santé publique qui concerne à la fois les prescripteurs et les patients.

C'est dans ce contexte et devant le manque de données effectuées en soins primaires que nous avons réalisé cette étude.

L'objectif de ce travail était d'évaluer les modalités d'usage des IPP chez des patients en médecine générale à travers un auto-questionnaire.

Généralités

1.1. Historique

Le premier inhibiteur de la pompe à proton (IPP), l'oméprazole, est découvert aux Etats-Unis par le groupe pharmaceutique AstraZeneca à la fin des années 1980. C'est en 1987, commercialisé sous le nom de MOPRAL® qu'il arrive sur le marché français (8). Il succède et supprime rapidement, grâce à son efficacité plus importante, les antihistaminiques H2 et les prostaglandines qui jusque-là étaient les seuls utilisés pour diminuer l'acidité gastrique.

Par la suite, ce sont de nouvelles molécules qui sont découvertes. Le lansoprazole est arrivé sur le marché en 1990 suivi du pantoprazole en 1995 puis du rabéprazole en 1998 puis en 2000 de l'ésoméprazole constituant les cinq molécules de cette classe thérapeutique.

Tableau 1 : Liste des IPP sous forme orale disponible en France (9)

DCI	Spécialités	Date de l'AMM initiale	Laboratoires
ésoméprazole	INEXIUM 10 mg, granulés gastro-résistants pour susp buv	19/08/2008	<i>Grünenthal</i>
	INEXIUM 20 mg, comprimé gastro-résistant	12/09/2000	
	INEXIUM 40 mg, comprimé gastro-résistant	12/09/2000	
	Et génériques d'ésoméprazole	Depuis 2010	
lansoprazole	OGAST 15 mg, gélule gastro-résistante	22/04/1996	<i>Takeda</i>
	OGAST 30 mg, gélule gastro-résistante	11/12/1990	
	OGASTORO 15 mg, comprimé orodispersible	25/07/2005	
	OGASTORO 30 mg, comprimé orodispersible	25/07/2005	
	LANZOR 15 mg, gélule gastro-résistante	22/04/1996	<i>Sanofi-Aventis</i>
	LANZOR 30 mg, gélule gastro-résistante	11/12/1990	
	Et génériques de lansoprazole	Depuis 2007	
oméprazole	MOPRAL 10 mg gélule gastro-résistante	13/03/1996	<i>AstraZeneca</i>
	MOPRAL 20 mg gélule gastro-résistante	15/04/1987	
	ZOLTUM 10 mg gélule gastro-résistante	13/03/1996	<i>AstraZeneca</i>
	ZOLTUM 20 mg gélule gastro-résistante	06/05/1991	
	Et génériques d'oméprazole	Depuis 2003	
pantoprazole	INIPOMP 20 mg, comprimé enrobé gastro-résistant	25/01/1999	<i>Takeda</i>
	INIPOMP 40 mg, comprimé enrobé gastro-résistant	08/02/1995	
	EUPANTOL 20 mg, comprimé gastro-résistant	25/01/1999	
	EUPANTOL 40 mg, comprimé gastro-résistant	08/02/1995	
	Et génériques de pantoprazole	Depuis 2007	
rabéprazole	PARIET 10 mg, comprimé gastro-résistant	25/11/1998	<i>Janssen-Cilag</i>
	PARIET 20 mg, comprimé gastro-résistant	25/11/1998	
	Et génériques de rabéprazole	Depuis 2010	

Les premiers génériques apparaissent en 2003 avec l'oméprazole suivi des autres molécules. Les IPP sont devenus le traitement de référence. Grâce à un progrès thérapeutique majeur, ils révolutionnent la prise en charge de la maladie ulcéreuse et des pathologies du reflux.

Depuis 2009, il existe des formes à prescription médicale facultative avec un maximum de quatorze comprimés par boîte et au plus faible dosage, qui peuvent être conseillés par le pharmacien mais ne sont pas remboursés (10). C'est le cas pour le lansoprazole, l'oméprazole et le pantoprazole.

1.2. Mode d'action

Les IPP constituent une classe thérapeutique agissant sur la réduction rapide et efficace de l'acidité gastrique par l'utilisation du mécanisme de la pompe à protons (H^+ , K^+ -ATPase).

Les IPP sont des pro-médicaments inactifs gastro-résistants.

L'IPP est absorbé au niveau de l'intestin grêle et parvient sous forme non ionisée, via la circulation sanguine jusqu'aux cellules pariétales gastriques. C'est là où a lieu sa transformation en forme sulfénamide active car il se retrouve en milieu acide. Le canalicule de la cellule pariétale est le seul compartiment biologique où le pH est suffisamment acide pour activer les IPP, ce qui les rend très spécifiques.

Après activation, les IPP se fixent de manière covalente sur l'une des sous-unités de la pompe à protons H^+/K^+ -ATPase et réalise une inhibition de la sécrétion d'acide gastrique (H^+), blocage spécifique et irréversible.

Pour permettre le blocage, il y a donc 3 étapes : accumulation, activation et fixation par liaisons covalentes. Bien que le temps de demi-vie soit très court d'environ une heure, le blocage de la pompe à protons agit de façon prolongée. Cela s'explique par le fait que la reprise de l'activité d'ATPase H^+/K^+ nécessite de renouveler les sous-unités de la pompe à protons dans un délai approximatif de 18h, permettant une prise d'IPP par jour la plupart du temps.

Le plateau d'activité anti sécrétoire des IPP est atteint entre le 3ème et le 5ème jour (expliqué par la demi-vie courte et l'inhibition dose dépendante par accumulation) (11)(12).

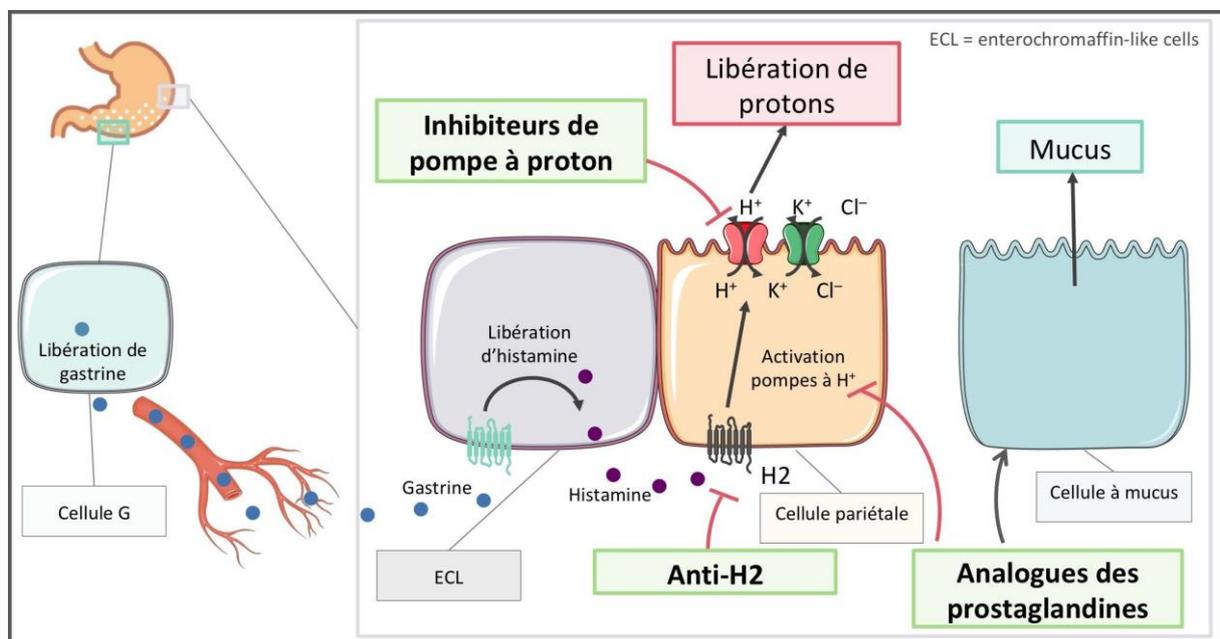


Figure 1 : Mécanisme d'action des différentes classes thérapeutiques

1.3. Indications des IPP

Selon les recommandations de la HAS de 2009 (13), les IPP ont trois indications principales :

- Le traitement du reflux gastro-œsophagien (RGO) et de l'œsophagite par RGO,
- La prévention et le traitement des lésions gastroduodénales dues aux anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) chez les patients à risque,
- L'éradication d'*Helicobacter pylori* et le traitement des ulcères gastroduodénaux.

Les IPP sont également indiqués dans :

- La prévention et le traitement des hémorragies digestives hautes d'origine ulcéreuse,
- Le syndrome de Zollinger-Ellison.

En 2020, la Commission de Transparence de la HAS a réévalué l'utilisation des IPP à partir des études cliniques et de l'analyse critique de la littérature les plus récentes.

Les durées et posologies diffèrent légèrement par rapport à 2009. Globalement il n'a pas été mis en évidence de différence d'efficacité entre les IPP.

1.3.1. Traitement du RGO

1.3.1.1. Sans œsophagite

La prescription d'un IPP ne doit être envisagée que face à des symptômes évocateurs d'un RGO typique (pyrosis, brûlures gastriques postprandiales, régurgitations acides) pour une durée initiale maximale de 4 semaines. Les mesures hygiéno-diététiques seront complémentaires.

En cas de rechutes fréquentes ou précoces à l'arrêt du traitement avec un retentissement sur la qualité de vie et en concertation avec le patient, un traitement à la demande peut être proposé, soit une prise quotidienne pendant les périodes symptomatiques.

La dyspepsie fonctionnelle non associée à un RGO ne justifie pas un traitement par IPP.

1.3.1.2. Avec œsophagite

Seule une endoscopie permet de poser le diagnostic d'œsophagite par reflux et de repérer les lésions.

Un traitement par IPP pendant 4 semaines permet une cicatrisation dans plus de 90 % des cas.

Les seules situations cliniques justifiant un traitement au long cours sont :

- le RGO avec une œsophagite de grade C ou D selon la classification endoscopique de Los Angeles, avec un IPP pleine dose pendant 8 semaines.
Puis en raison de la récurrence quasi constante des symptômes et des lésions œsophagiennes à l'arrêt des antisécrétoires. Il est recommandé, de prescrire au long cours un IPP à dose minimale efficace.
- l'œsophagite compliquée nécessitant un IPP quotidien pleine dose :

- l'endobrachyœsophage (œsophage de Barrett) symptomatique ou associé à une œsophagite,
- la sténose peptique.

1.3.2. Patients traités par anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)

1.3.2.1. Prévention des lésions gastroduodénales dues aux AINS

La prescription systématique d'un IPP en association aux AINS ne se justifie, conformément à l'AMM, que dans les situations de risque suivantes :

- âge supérieur ou égal à 65 ans ;
- antécédent d'ulcère gastrique ou duodéal ;
- association à un antiagrégant plaquettaire et/ou un corticoïde et/ou un anticoagulant.

Chez ces patients à haut risque et pour lesquels un traitement par AINS est nécessaire, les IPP constituent toujours le traitement de prévention de 1ère intention.

Ils sont prescrits à demi-dose (sauf oméprazole à pleine dose).

La prévention par IPP doit être arrêtée en même temps que le traitement par AINS.

1.3.2.2. Traitement des lésions induites par les AINS

Chez les patients ayant des lésions digestives hautes sous AINS et pour lesquelles la poursuite du traitement est justifiée, un traitement par IPP à pleine dose est recommandé pendant 4 semaines pour les ulcères duodénaux et à 8 semaines pour les ulcères gastriques.

1.3.3. Traitement des ulcères gastroduodénaux et éradication d'*Helicobacter pylori*

Le diagnostic d'ulcère gastroduodéal doit être confirmé par endoscopie et la prise en charge dépend de la présence ou non d'une infection à *Helicobacter pylori*.

1.3.3.1. Traitement des ulcères gastroduodénaux sans infection à *Helicobacter pylori*

En cas d'ulcère duodéal, le traitement initial repose sur un médicament antisécrétoire (IPP ou anti-H2), prescrit à pleine dose pendant une durée de 4 semaines. Le traitement au long cours réduit la fréquence des récurrences, des complications hémorragiques et des perforations.

En cas d'ulcère gastrique, le traitement initial de 4 à 8 semaines peut être prolongé s'il existe des facteurs retardant la cicatrisation, comme la taille de l'ulcère (>10 mm).

Une endoscopie est réalisée pour s'assurer de la guérison de l'ulcère gastrique et faire des biopsies de l'ulcère à la recherche d'un éventuel cancer.

1.3.3.2. Traitement des ulcères gastroduodénaux avec infection à *Helicobacter pylori*

Les recommandations de la HAS de mai 2017 préconisent l'utilisation des IPP associés aux antibiotiques pour l'éradication de *Helicobacter pylori* chez les patients infectés et atteints d'ulcères gastriques ou duodénaux (14).

Lorsque l'on dispose d'une étude de la sensibilité aux antibiotiques chez un patient, le traitement recommandé est une trithérapie associant un IPP et deux antibiotiques pendant 10 jours.

- En cas de sensibilité à la clarithromycine : Trithérapie associant un IPP, amoxicilline et clarithromycine.
- En cas de résistance à la clarithromycine : Trithérapie associant un IPP, amoxicilline et lévofloxacine si souche sensible.
- À défaut, prescription d'une quadrithérapie « avec bismuth » associant oméprazole, sel de bismuth, tétracycline et métronidazole.

En l'absence d'étude de la sensibilité aux antibiotiques, le traitement recommandé est une quadrithérapie :

- Quadrithérapie « concomitante » de 14 jours associant un IPP, l'amoxicilline, la clarithromycine et le métronidazole.
- Quadrithérapie « avec bismuth » de 10 jours associant l'oméprazole avec un sel de bismuth, la tétracycline et le métronidazole.

Un contrôle de l'éradication d'*Helicobacter pylori* doit être réalisé après chaque ligne de traitement, au moins 4 semaines après l'arrêt des antibiotiques et au moins 2 semaines après l'arrêt des IPP.

1.3.4. Prévention et traitement des hémorragies digestives hautes d'origine ulcéreuse

Selon un consensus internationale de 2019 (15) :

Chez les patients atteints d'ulcères hémorragiques avec des stigmates à haut risque après un traitement endoscopique, il est recommandé :

- un traitement à haute dose par IPP (dose de charge intraveineuse suivie d'une perfusion continue) pendant 3 jours,
- puis par voie orale, deux fois par jour pendant 14 jours,
- puis une fois par jour pendant une durée dépendant de la nature de la lésion hémorragique.

1.3.5. Syndrome de Zollinger-Ellison

Le syndrome de Zollinger-Ellison est une tumeur du duodénum et du pancréas (gastrinome) bénigne ou maligne, pouvant causer une sécrétion excessive d'acide gastrique (liée à l'hypersécrétion de gastrine par la tumeur). Il s'agit d'une forme grave de la maladie ulcéreuse.

Les IPP constituent le traitement de choix au long cours. La prise en charge relève du spécialiste.

1.4. Effets indésirables

Les IPP sont largement consommés avec parfois un mésusage puisqu'ils présentent d'une manière générale une bonne efficacité et une bonne tolérance. Néanmoins, ils peuvent entraîner des effets indésirables à long terme. Cette prise d'IPP contribue également à une polymédication responsable d'iatrogénie.

1.4.1. Mortalité

Plusieurs études ont montré que la prise d'IPP était associée à un surrisque de mortalité toutes causes confondues de 16 à 57 % (3)(4)(5).

Une étude de cohorte de vétérans américains en 2017 a examiné l'association entre la prise d'IPP et la mortalité toutes causes confondues. L'utilisation d'IPP était associée à un risque accru de décès par rapport à l'utilisation d'anti-H2 (HR non ajusté : 1,25 et HR ajusté : 1,16) avec un suivi médian de 10 ans (3).

Dans une étude de cohorte réalisée au Royaume-Uni publiée en 2021 qui a comparé 733 885 nouveaux utilisateurs d'IPP à 124 410 nouveaux utilisateurs d'antagonistes des récepteurs H2, avec comme critère de jugement principal, la mortalité toutes causes confondues. La prescription d'IPP était associée à un risque accru de mortalité (RR non ajusté : 1,65 et RR ajusté 1,38) sur une médiane de suivi d'environ 4 ans (4).

Dans une population spécifique comme des patients atteints d'une maladie hépatique chronique, une revue systématique avec une méta-analyse publiée en 2020 a notamment évalué l'impact de l'utilisation des IPP sur la mortalité. En combinant les données des huit études reliant les IPP à la mortalité globale, il a été observé une augmentation de 57 % du risque de mortalité chez les utilisateurs d'IPP atteints de maladie hépatique chronique par rapport aux non-utilisateurs (RR : 1,57 ; IC à 95 % : 1,24-1,99) (5).

A contrario, les résultats sont différents dans l'étude COMPASS de 2019 qui a randomisé 17 598 patients atteints de maladies cardio-vasculaires (pantoprazole 40 mg versus placebo). Elle a évalué prospectivement les événements indésirables avec une moyenne de suivi de 3 ans. Les résultats montraient que la mortalité toutes causes confondues était similaire dans le bras pantoprazole et placebo (16).

1.4.2. Infections digestives

La sécrétion acide réduite, induite par les IPP pourrait modifier la composition de la flore gastro-intestinale et faciliter la colonisation bactérienne. Ainsi, les modifications de la flore intestinale seraient une explication biologique plausible de la sensibilité accrue aux infections gastro-intestinales pendant le traitement par IPP.

Une étude cas-témoins de 450 patients publiée en 2010 au Royaume-Uni a mis en évidence une augmentation du risque significatif ($p < 0,001$) de pullulation bactérienne chronique de l'intestin grêle. Ce risque était plus élevé au cours des traitements par IPP de plus de 12 mois chez des patients ayant un RGO traités par IPP au long cours, versus des patients ayant un syndrome de l'intestin irritable et des sujets contrôles sains (17).

En 2012, la FDA (Food and Drugs administration) aux Etats-Unis a émis un communiqué sur le risque de diarrhée à *Clostridium difficile* associé aux IPP (18).

Par la suite plusieurs études ont montré qu'il existait une association significative entre l'utilisation d'IPP au long cours et la survenue d'infection à Clostridium difficile.

Une méta-analyse roumaine publiée en 2017 a regroupé via une recherche systématique cinquante-six études (40 cas-témoins et 16 cohortes) portant sur 356 683 patients (19) et une méta-analyse japonaise publiée en 2017 de soixante-sept études éligibles (20). Ces deux études ont mis en évidence que l'utilisation d'IPP était significativement associée au risque d'infection à Clostridium difficile avec un Odd Ratio à 2,30 et 2,34.

Ces résultats ont été confirmés par un essai de grande ampleur randomisé en double aveugle (prise d'IPP versus placebo) COMPASS publié en 2019 qui regroupait 580 centres de 33 pays avec 17 598 participants recrutés.

Les résultats ont révélé un risque accru statistiquement significatif d'infections entériques pour les patients prenant l'IPP, avec un risque inférieur à celui estimé par des revues systématiques d'études observationnelles.

Cependant la survenue d'infection à Clostridium difficile était faible dans les 2 groupes avec un risque de survenue non significatif dans le groupe IPP (16).

1.4.3. Pneumopathie

Plusieurs études ont examiné le risque potentiel de pneumopathie communautaire chez les patients traités avec des IPP. La prolifération bactérienne du tube digestif supérieur, conséquence possible d'un traitement à long terme par les IPP, entraînerait une sensibilité accrue aux infections respiratoires.

En 2014, aux Etats-Unis a été réalisée une revue systématique avec une méta-analyse d'études observationnelles et randomisées incluant 26 études. Il a été démontré un risque multiplié par 1,5 de pneumonie communautaire avec un traitement ambulatoire par IPP et un risque accru multiplié par 1,6 d'hospitalisation pour pneumopathie (21).

Cependant, l'essai randomisé en double aveugle COMPASS de 2019 ne retrouve pas d'association significative entre la survenue d'une pneumopathie et l'utilisation d'IPP (16).

Par ailleurs, une étude de cohorte coréenne faite en 2020 en pleine pandémie a montré que la consommation d'IPP était associée à un risque accru (OR ajusté : 1,79) de faire une forme grave de la COVID-19 (ventilation invasive, soins intensifs) (22).

1.4.4. Insuffisance rénale

La néphrite interstitielle aiguë (NIA) est une atteinte inflammatoire de l'interstitium rénal et des tubules, le plus souvent liée à une réaction induite par un médicament dans 60 % des cas. La NIA est à l'origine de 10 à 15 % des insuffisances rénales chroniques. C'est une complication rare des IPP, probablement sous-estimée en raison de sa méconnaissance et de l'essor grandissant de leur emploi.

Une étude de cohorte sur près de 600 000 patients en Ontario publiée en 2015, réalisée chez les personnes âgés de plus de 66 ans suivies pendant 120 jours, constatait que ceux qui avait commencé un traitement par IPP avaient un risque accru de lésion rénale aiguë et de néphrite interstitielle (risque relatif respectivement : 2,52 et 3) (23).

D'autres études de cohortes rétrospectives de plus de 100 000 patients retrouvaient un risque accru entre une prise d'IPP et l'incidence d'une insuffisance rénale chronique (24)(25)(26).

Ce résultat a été également retrouvé dans une étude de cohorte prospective réalisée aux Etats-Unis, publiée en 2015. 10 482 patients ont été suivis pendant une durée médiane de 13,9 ans et il a été démontré que l'utilisation d'IPP était un facteur de risque indépendant d'insuffisance rénale chronique et aiguë (avec respectivement un risque relatif à 1,5 et 1,64) (27).

1.4.5. Fractures ostéoporotiques

La majeure partie du calcium alimentaire est absorbé par l'intestin grêle. L'acide gastrique facilite la solubilisation des sels de calcium alimentaires (comme le carbonate de calcium) et médiatise la libération de calcium ionisé de ceux-ci.

Cependant, l'absorption du calcium peut être considérablement réduite avec un traitement par IPP comme le montre un essai randomisé publié en 2005. L'utilisation de l'oméprazole pendant 14 jours contrôlé par placebo et en double aveugle chez des patientes a montré une réduction de l'absorption du carbonate de calcium jusqu'à 41 % (28).

Cette carence en calcium favorise l'ostéoporose. En France, autour de l'âge de 65 ans, on estime que 39% des femmes sont atteintes d'ostéoporose. Chez celles âgées de 80 ans et plus, cette proportion monte à 70% et ce sont 377 000 nouvelles fractures dues à l'ostéoporose qui sont à déplorer chaque année en France selon les données de l'Inserm (29).

En 2010, la FDA américaine a révisé l'étiquetage des IPP en incluant une mesure de sécurité indiquant le risque accru de fractures de hanche, du poignet et de la colonne vertébrale (30).

Une méta-analyse sur 18 études observationnelles publiée en 2015 incluant 244 109 cas de fractures a montré que l'utilisation d'IPP pouvait augmenter modérément le risque de fracture de la hanche (RR : 1,26), de fracture vertébrale (RR : 1,58) et de fracture de tout site (RR : 1,33) (31).

Une étude cas-témoins nichée dans une cohorte coréenne publiée en 2020 réalisée chez 53 418 femmes âgées de plus de 66 ans montrait que l'utilisation d'IPP était associée à un risque accru de fractures ostéoporotiques (OR ajusté : 1,13) par rapport à l'utilisation de l'antihistaminique H2 seul. L'utilisation à long terme (>1 an) des IPP était associée à l'augmentation du risque de fracture ostéoporotique (OR ajusté : 1,3) (32).

1.4.6. Malabsorption et complications métaboliques

1.4.6.1. Hypomagnésémie

L'hypomagnésémie fait partie des risques importants identifiés et fait l'objet d'une mise en garde dans le résumé des caractéristiques du produit (RCP) dont la fréquence est indéterminée : « Des cas d'hypomagnésémies sévères ont été rarement rapportés chez des patients traités par des IPP pendant au moins trois mois et, dans la plupart des cas, pendant un an. L'hypomagnésémie peut entraîner une hypocalcémie et une hypokaliémie. » (33).

Une revue de méta-analyse de seize études observationnelles publiée en 2019, montrait que l'utilisation d'IPP était significativement associée à l'hypomagnésémie (OR ajusté : 1,71) et

l'utilisation d'IPP à forte dose était associée à un risque plus élevé d'hypomagnésémie par rapport à l'utilisation d'IPP à faible dose (OR ajusté : 1,71) (34).

1.4.6.2. Carence en vitamine B12

Le déficit en vitamine B12 est causé par une malabsorption secondaire à l'hypochlorhydrie induite par les IPP et peut entraîner un risque d'anémie et des troubles neurologiques.

Une étude cas-témoins avec plus de 210 000 patients publiée en 2013 aux Etats-Unis montrait qu'un déficit était plus fréquent chez les patients traités par IPP depuis au moins 2 ans par rapport aux non utilisateurs (OR : 1,65). Le risque de carence (OR : 1,95) était aussi majoré avec des doses d'IPP plus importantes ($\geq 1,5$ comprimé/j) (35).

1.4.6.3. Hyponatrémie

L'hyponatrémie est notifiée parmi les effets indésirables graves rares selon le résumé des caractéristiques du produit des IPP.

Une étude cas-témoins suédoise de 2019 portant sur plus de 56000 patients suggérait l'existence d'une association entre tout traitement IPP nouvellement initié (< 90 jours) et l'hospitalisation due à l'hyponatrémie (OR : 2,43). Cependant l'utilisation continue d'IPP n'était pas associée à une augmentation de ce risque (36).

Une étude cohorte de 2014 menée sur 145 patients de plus de 65 ans, montrait que le risque d'hyponatrémie modérée est augmenté par l'utilisation chronique d'IPP dans la population âgée avec une prévalence de 31,3% contre seulement 9,3% retrouvée dans le reste de la population (37).

1.4.7. Effet rebond

Le rebond acide se définit comme une augmentation de la sécrétion acide à l'arrêt des IPP au-dessus des niveaux de prétraitement, pouvant contribuer à la dépendance au traitement.

Une revue de la littérature parue en 2015 analysait l'ensemble des données de dix principales études traitant le sujet. La conclusion montre qu'il semblait y avoir un seuil à 4 semaines d'utilisation des IPP, en-dessous, les études n'ont pas mis en évidence d'effet rebond. L'effet rebond est susceptible de se produire après arrêt d'un traitement par IPP avec un délai d'apparition d'au moins 15 jours, et d'une durée pouvant s'étendre à 56 jours (38).

1.5. Mésusage des IPP

Le mésusage médicamenteux est une utilisation intentionnelle et inappropriée d'un médicament ou d'un produit, non conforme à l'autorisation de mise sur le marché, ainsi qu'aux recommandations de bonnes pratiques. Cela expose le patient à un risque potentiel ou avéré (39).

Une prescription hors AMM, au sens de la loi du 29 décembre 2011, est une prescription non conforme aux indications thérapeutiques ou aux conditions d'utilisation du produit telles que mentionnées dans l'AMM.

Nous avons vu que les IPP étaient pourvoyeurs d'effets indésirables. Ils sont véritablement banalisés avec un mésusage important.

1.5.1. Alerte de la HAS

La HAS a identifié en particulier des situations de mésusage pour lesquelles un changement des pratiques s'impose (7) :

- l'association d'un IPP à un AINS si le patient est âgé de moins de 65 ans ;
- une durée de prescription trop longue, sans réévaluation après 8 semaines de traitement initial ;
- des prescriptions trop fréquentes chez les personnes les plus âgées et les nourrissons ou jeunes enfants.

Cependant il existe d'autres situations cliniques où la prescription d'un IPP est hors AMM : (40)

- la dyspepsie sans symptômes de reflux ou sans RGO documenté (douleur et inconfort chronique au niveau de l'épigastre avec brûlures épigastriques, satiété précoce, pesanteur épigastrique post-prandiale, ballonnement, nausées, éructations voire vomissements) ;
- la prévention des complications sur la muqueuse digestive des antiagrégants plaquettaires ou des anticoagulants chez les patients à bas risque de ces complications ;
- les lésions gastro-duodénales au cours de la cirrhose ;
- la pancréatite aiguë ;
- la prophylaxie des ulcères de stress chez les patients hospitalisés en soins intensifs sans facteur de risque d'ulcère ou d'hémorragie.

1.5.2. Chez la personne âgée

D'après une étude à l'échelle nationale faite par l'ANSM en 2015, 15,8 millions de patients, soit environ un quart des Français étaient traités par IPP.

Parmi ces 16 millions de prescriptions, la moitié correspondait à des initiations de traitement. Cette étude a également montré que la fréquence d'utilisation augmente avec l'âge puisqu'elle était de 25% chez les 18-65 ans et de 46% chez les plus de 65 ans.

Les médecins généralistes étaient à l'origine de 87% des prescriptions d'IPP délivrées en ville (similaire aux données de 2009), ce qui confirme leur rôle prépondérant dans la prescription des IPP et dans le mésusage (1).

En particulier, les prescriptions d'IPP chez la personne âgée étaient importantes avec une prévalence d'environ 40% dont plus de la moitié étaient inappropriées.

Dans une étude multicentrique de 2013 réalisée sur 1381 patients âgés vivant en unité de soins de longue durée aux Etats-Unis, 65,3% des prescriptions d'IPP étaient inappropriées (41).

Une étude française en 2013 réalisée sur une population de patients dans 100 EHPAD, montrait que sur 12 739 résidents 37 % avaient une prescription chronique d'IPP. Parmi les indications documentées, seule une sur deux était appropriées (42).

Ces résultats sont également retrouvés dans une étude multicentrique italienne en 2016 qui a analysé les prescriptions d'IPP de 1081 personnes âgées à la sortie d'hospitalisation. Celles-ci étaient inappropriées chez 30% des patients (43).

Dans une étude prospective réalisée dans un service de gériatrie aiguë en 2017, chez des patients de plus de 75 ans, 33% des patients prenaient des IPP et 60 % des prescriptions n'étaient pas dans les recommandations de la HAS. De plus, dans 19,2 % les IPP étaient prescrits devant une dyspepsie (44).

1.5.3. Association d'un IPP avec un AINS

Dans l'étude nationale de l'ANSM précédemment citée, la prévention des lésions gastroduodénales dues aux AINS constituait l'indication du traitement par IPP chez 56,2% des 18-65 ans. Dans 80% des cas, les patients ne présentaient pas de facteur de risque mesurable justifiant l'utilisation systématique d'IPP en association avec un AINS (1).

Une thèse d'exercice de 2016 réalisée avec les données de la CPAM des Bouches du Rhône évaluait les prescriptions IPP /AINS en dehors des recommandations. Chez les personnes de moins de 65 ans, on retrouvait une co-prescription AINS/IPP dans 28% des cas. La prévalence des ulcères gastroduodénaux qui justifierait une co-prescription est de 0,2 % dans cette population d'âge, ce qui montre une sur-prescription importante non justifiée (45).

Dans le rapport de proposition pour 2022 de l'Assurance Maladie, il est cité « 45% des ordonnances ayant fait l'objet d'au moins une délivrance en 2019 étaient injustifiées » dans le cadre des co-prescription IPP avec AINS/corticoïdes/antiagrégant-plaquettaire/anticoagulant (2).

1.5.4. Prescription au long cours

Différentes études montrent que le renouvellement systématique est la principale cause des prescriptions hors AMM.

Selon l'étude observationnelle nationale de 2015 réalisée à partir des données de santé, 4% des patients ont été identifiés comme utilisateurs au long cours (durée du traitement dépassant 6 mois). Cette proportion atteignait 10,2% parmi les patients âgés de plus de 65 ans (1).

Une thèse d'exercice publiée en 2019, réalisée dans les services de médecine interne de l'hôpital de Bouscat qui analysait les prescriptions d'IPP des patients hospitalisés, a révélé que sur 172 prescriptions, 65 % étaient hors AMM avec comme principale cause le renouvellement systématique dans 37,5 % (46).

Une autre thèse d'exercice publiée en 2019 réalisée en ambulatoire dans l'Indre montrait que sur 394 patients prenant des IPP, 67,4 % des prescriptions n'étaient pas conformes aux recommandations, 80 % des prescriptions étaient au long cours (médiane de 4 ans) avec pour la majorité des cas dues à un renouvellement systématique (47).

En 2020, une étude longitudinale réalisée sur 3 mois au CHU de Saint Etienne, a évalué les prescriptions d'IPP au long cours (>12 semaines) et constatait que 54,7 % des prescriptions d'IPP étaient conformes aux recommandations à l'entrée d'hospitalisation et seulement 53,1 % étaient conformes aux recommandations en sortie d'hospitalisation. Les prescriptions étaient donc peu réévaluées (48).

On retrouve également à l'international, des prises d'IPP au long cours comme dans les résultats d'une étude prospective réalisée dans une pharmacie au Brésil, publiée en 2021 qui montrait que sur 410 patients, 27,5 % prenaient un IPP depuis plus de 5 ans (49).

1.5.5. Freins à la déprescription

Plusieurs études ont évalué les raisons de ce renouvellement systématique.

Une thèse d'exercice qualitative réalisée en soins primaires en 2018 a mis en évidence que les médecins généralistes interrogés banalisaient les IPP devant une méconnaissance des AMM, par un manque de temps et parce que les patients étaient réticents à un arrêt de l'IPP (50).

Ces mêmes raisons étaient également retrouvées dans une thèse qualitative de 2020, de plus les résultats montraient que la déprescription des IPP n'étaient pas une priorité (51).

Une thèse de 2018 réalisée en Limousin étudiait les déterminants du comportement des médecins généralistes prescripteurs de médicaments potentiellement inappropriés chez les plus de 75 ans, révélait que les IPP n'étaient pas identifiés comme un médicament à déprescrire (52).

Une étude de 2018 en Nouvelle-Aquitaine réalisée chez des médecins généralistes, montrait une méconnaissance des effets indésirables. Cependant ils seraient plus de 80% prêts à moins prescrire d'IPP (53).

1.6. Impact financier et consommation des IPP

Dans les indications vues précédemment, les IPP sont de première intention. Ils obtiennent tous un service médical rendu (SMR) important devant un très bon rapport efficacité-effet indésirable. Ils sont tous remboursés à 65% après les premiers avis de la Commission de transparence des années 2000 (54). Par conséquent cela entraîne une croissance exponentielle de leur consommation.

En 2006, l'Assurance Maladie a publié un article qui comparait la consommation de médicaments dans plusieurs pays européens pour huit classes médicamenteuses. La France se situait au deuxième rang concernant la consommation d'IPP derrière l'Espagne mais devant le Royaume-Uni et l'Allemagne (55).

Puis en 2009, la HAS a reçu une saisine de la ministre de la Santé et de la Caisse Nationale d'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés devant de fortes dépenses de l'assurance maladie liées aux IPP. Dans la discussion de leur rapport, est évoqué l'existence d'un pourcentage élevé de prescriptions hors AMM ce qui contribue à une charge financière importante et doit donc être examiné (6). En effet, 15% des IPP seraient prescrits hors indication et les médecins généralistes représentent à plus de 90% les prescripteurs d'IPP selon le rapport des comptes de la sécurité sociale de 2009 (56).

Cependant en comparant les données annuelles de remboursement de médicaments délivrés en ville par l'ensemble des régimes d'assurance maladie, on s'aperçoit que la consommation d'IPP continue d'augmenter.

En 2010, 59 millions de boîtes d'IPP étaient délivrées soit 850 millions d'euros remboursés (57). On note une progression du volume de la consommation des IPP de 27 % de 2010 à

2015 et de 13 % depuis 2015. Mais le coût des remboursements qui a diminué à 307 millions d'euros pour 2019 est essentiellement dû à la baisse des prix et à l'arrivée des médicaments génériques sur le marché (2)(58).

En juillet 2021, l'Assurance Maladie a publié un rapport de proposition pour maîtriser la croissance des dépenses en 2022. Sa première proposition concerne les IPP afin de « Promouvoir le bon usage des inhibiteurs de la pompe à protons auprès des professionnels de santé et des patients » pour éviter une utilisation injustifiée des IPP. Sur des données de 2019, a été mis en évidence que chez les plus de 65 ans prenant un IPP, 40 % d'entre eux le prenaient sur une durée de six mois et plus, ce qui représente 15 % du total des utilisateurs d'IPP. L'Assurance Maladie espère économiser 30 millions d'euros en 2022 dans l'hypothèse où les IPP seraient déprescrits chez 15 % des plus de 65 ans (2).

1.7. Valoriser le bon usage des IPP

1.7.1. Assurance maladie

La Commission de transparence de la HAS a été saisie en 2019 par la direction de la sécurité sociale pour réévaluer le service médical rendu des IPP « dans un contexte d'usage massif avec mésusage » et limiter la durée de remboursement des IPP. Dans son rapport, la commission n'était pas favorable à la limitation de la durée du remboursement malgré les mésusages, mais elle encourageait « à la promotion d'actions de bon usage larges auprès des professionnels de santé et des patients avant de considérer les mesures de déremboursement, en particulier car certains IPP sont disponibles en vente libre. L'objectif est de faire évoluer les pratiques » (7).

En janvier 2019, l'Assurance Maladie et les représentants des médecins ont intégré dans la Rémunération sur Objectif de Santé Publique (ROSP) l'indicateur « part des patients de moins de 65 ans sans facteur de risque mesurable de lésions digestives induites par les AINS, avec co-délivrance d'IPP et d'AINS, parmi les patients sous AINS » avec un objectif cible $\leq 17\%$ afin de faire évoluer les pratiques en diminuant la prescription des IPP (59).

1.7.2. Patients

Le patient qui est l'acteur principal de sa santé et actif dans sa prise en charge devrait avoir à minima des connaissances sur son traitement par IPP. La pauvreté de la littérature sur ce sujet contraste avec le grand nombre d'équipes qui se sont intéressés aux IPP.

Entre 38 et 70,2% des patients connaissent l'indication de leur IPP selon les études sus-citées qui évaluaient notamment les connaissances des patients concernant l'indication de leur traitement par IPP (46)(48).

D'autres rares études qui ont étudié la connaissance des effets indésirables des IPP montraient que de 75 % à 85 % des patients n'en avaient pas connaissance. Une thèse d'exercice réalisée dans l'Oise a évalué les connaissances des patients en population générale sur leur traitement par IPP et l'effet rebond lors de l'arrêt. Avec un échantillon de 153 patients, plus de 85% des patients ne connaissaient ni les effets indésirables des IPP ni l'effet rebond. Les patients ayant déjà arrêté leur IPP, de leur propre initiative ou sur conseil de leur médecin généraliste, avaient présenté une récurrence des symptômes à 83.3 % (60).

Une étude prospective réalisée dans une pharmacie au Brésil publiée en 2021 montrait que sur 410 patients, 75 % ne connaissaient pas les effets à long terme des IPP et 10 % des interrogés prenaient un IPP sans prescription médicale (49).

Une étude de grande ampleur interventionnelle évaluait la réduction ou l'arrêt des IPP après avoir suivi un programme d'action spécifique par une infirmière. Cette étude réalisée aux Royaume-Uni en médecine générale, publiée en 2019 chez 6249 patients montrait une réduction ou un arrêt des IPP maintenue chez 75,1 % et 64 % des patients respectivement à 12 et à 24 mois (61).

Cela révèle que des conseils plus avisés sur la gestion des symptômes entraînent un impact significatif en diminuant la consommation des IPP au long cours.

Dans le cadre de la promotion sur le bon usage des IPP devant cette consommation accrue, des pays comme la Belgique, le Canada ont publié des brochures d'informations destinées aux patients afin de préciser la place des IPP dans la stratégie thérapeutique du RGO en utilisant un vocabulaire adapté. Elles mettent en évidence les conseils de régime hygiéno-diététique et incitent un arrêt des IPP prescrit au long cours en proposant une décroissance sur plusieurs semaines (62)(63)(64).

En France, on ne retrouve qu'une brochure disponible réalisée par OMÉDIT (observatoires des médicaments, dispositifs médicaux et innovations thérapeutiques) de la région Centre qui met en garde sur la durée d'utilisation des IPP (65).

Sur le site de l'assurance maladie ameli.fr, on peut retrouver une fiche santé où il est conseillé d'essayer l'automédication par antiacides et alginates accompagné de conseils pratiques en cas de RGO (66).

1.8. Contexte et justification de l'étude

Si aujourd'hui la place des IPP n'est plus à prouver comme antisécrétoire gastrique et font partie des médicaments les plus utilisés en France, une large utilisation des IPP ne correspond pas aux recommandations thérapeutiques en vigueur.

Longtemps considérés comme dénués de toute toxicité puisque très bien tolérés et efficaces, les IPP sont depuis quelques années incriminés dans la survenue d'effets indésirables.

La HAS a été saisie en 2009 puis en 2019 afin de réévaluer le service médical rendu devant un usage massif constaté.

Cependant peu d'études ont été réalisées sur les utilisateurs des IPP. Les patients étant les principaux acteurs de leur santé et donc également demandeurs de traitement.

Il n'existe pas d'étude quantitative réalisée en soins primaires à ce sujet.

Par conséquent, il nous semble intéressant de réaliser un état des lieux sur les connaissances et mode de consommation des IPP sur une population de patients en médecine générale.

Pour y parvenir nous avons réalisé un auto-questionnaire à compléter par des patients en soins primaires accompagné d'un audit de pratique que les médecins généralistes rempliront simultanément. Ce dernier sera étudié dans une autre thèse.

Matériel et méthodes

2.1. Type d'étude

Nous avons réalisé une étude observationnelle, descriptive, analytique et transversale en soins primaires dans la région ex-Limousin.

Cette étude a été réalisée sous forme d'un audit de pratique à partir d'un échantillon de médecins généralistes et d'un auto-questionnaire destiné aux patients recrutés par les médecins.

Les résultats de l'audit de pratique feront l'objet d'une autre thèse.

2.2. Objectif principal

L'objectif principal de notre étude est d'évaluer les modalités d'usage (mode de consommation et niveau de connaissance) des IPP chez des patients de médecine générale en région ex-Limousin.

2.3. Objectifs secondaires

Nous avons déterminé plusieurs objectifs secondaires :

- Mesurer la prévalence d'automédication des IPP des patients ;
- Mesurer la durée moyenne de prise des IPP selon les patients ;
- Identifier les principaux prescripteurs d'IPP selon les patients.

2.4. Déroulé de l'étude

2.4.1. Le recrutement

Ce travail a été réalisé en collaboration avec le centre d'investigation clinique (CIC) du CHU de Limoges.

Le recrutement s'est déroulé sur 2 mois entre décembre 2021 et janvier 2022.

Initialement, nous avons contacté par mail les médecins du réseau GénéraLIM coordonné par le CIC et les médecins du Collège Régional des Généralistes Enseignants (CRGE).

En cas de non-réponse nous les avons relancés par téléphone.

Nous avons ensuite étendu notre recrutement aux médecins généralistes qui sont maitres de stage Universitaire (MSU) de la Haute-Vienne.

Notre objectif était d'atteindre 25 médecins recrutés, qui eux-mêmes, devaient recruter une vingtaine de patients afin d'obtenir des données d'environ 450 patients.

2.4.2. La population cible

Les critères d'inclusion des patients étaient :

- Être majeur,
- Réaliser une consultation avec leur médecin généraliste,
- Prendre un traitement par IPP,
- Être non opposé à participer à l'étude,
- Être sans mesure de sauvegarde.

Les critères d'exclusion étaient :

- Ne pas être en capacité intellectuelle pour répondre au questionnaire,
- Refuser de participer à l'enquête.

2.4.3. Le questionnaire

Les questionnaires patients ont été élaborés en collaboration avec le département universitaire de médecine générale (DUMG) de Limoges et le CIC du CHU de Limoges.

L'étude se composait de deux éléments, d'un auto-questionnaire de 6 questions à remplir par les patients (Annexe 2) et d'un audit de pratique du médecin généraliste qui fait l'objet d'une autre thèse (Annexe 3).

Les médecins généralistes devaient remplir initialement une fiche de caractéristiques du médecin généraliste (Annexe 4).

Les différentes questions concernaient :

- Le prescripteur initial de l'IPP,
- La raison de la prise,
- La durée de la prise,
- L'existence d'automédication,
- La connaissance ou non d'effets indésirables,
- La perspective d'arrêt du traitement ou non avec précision de la réponse.

2.4.4. Réalisation de l'étude

L'étude s'est déroulée sur une période de 5 mois entre janvier et mai 2022.

Le Centre d'Investigation Clinique du CHU de Limoges a distribué un classeur de vingt questionnaires papier à chaque médecin recruté, en main propre.

Les médecins généralistes devaient proposer à des patients sous IPP de remplir un auto-questionnaire. Les médecins eux-mêmes devaient remplir simultanément un questionnaire d'audit de pratique.

A intervalles réguliers, un mail Newsletter était envoyé afin d'informer de l'avancement du nombre de patients recrutés.

2.5. Recueil des données et analyses statistiques

Les questionnaires ont été collectés régulièrement par mail par le Centre d'Investigation Clinique de Limoges qui les a centralisés.

Les questionnaires incomplets ont été exclus.

L'ensemble des questionnaires a été retranscrit dans un tableur EXCEL® facilitant l'analyse et le croisement des données.

L'analyse statistique a été effectuée à l'aide du logiciel BiostaTGV®.

Les valeurs qualitatives étaient exprimées en nombre et en pourcentage. Les tests du Chi² ou de Fischer (s'il y avait moins de 5 patients dans un groupe) ont été utilisés pour les comparaisons des variables qualitatives. Le seuil de significativité pour l'ensemble des analyses statistiques était fixé avec un $p < 0,05$.

2.6. Ethique

Les questionnaires ont été complétés de façon anonyme.

Chaque médecin recruté était identifié par un numéro et chaque patient par un code à 2 chiffres associé au numéro du médecin par lequel il a été inclus.

Cette recherche a reçu l'avis favorable du Comité d'Ethique du CHU (numéro 525-2021-181) de Limoges le 7 décembre 2021.

Résultats

3.1. Taux de réponses

Dans le cadre de l'étude, 28 médecins ont été recrutés. Un classeur avec 20 questionnaires patients (soit un total de 560 questionnaires) leur a été distribué pendant la période du 4 janvier 2022 au 15 mai 2022.

412 questionnaires patients ont été retournés. Deux questionnaires ont été exclus parce qu'il s'agissait d'un patient mineur et l'autre pour des réponses incomplètes. Soit un taux de réponse de 73 %.

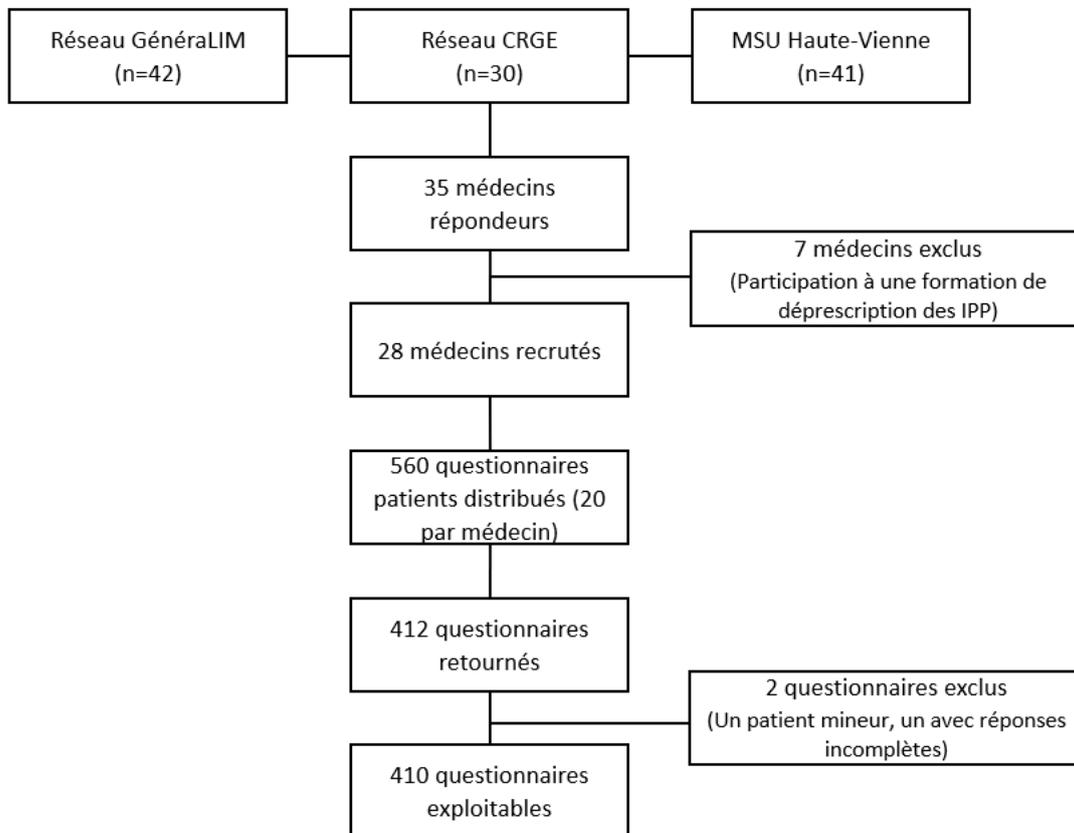


Figure 2 : Diagramme de flux

3.2. Données des médecins recrutés

Tableau 2 : Caractéristiques des médecins recrutés

Caractéristiques des médecins recrutés	Effectifs n=28	Pourcentage
Sexe		
Homme	12	43 %
Femme	16	57 %
Tranches d'âges		
Entre 31 et 40 ans	10	36 %
Entre 41 et 50 ans	9	32 %
Entre 51 et 60 ans	6	21 %
Plus de 61 ans	3	11 %
Moyenne d'âge : 46,1 ans		
Lieu d'exercice		
Rural	11	39 %
Semi rural	9	32 %
Urbain	8	29 %
Nombre d'années d'exercice		
Moins de 5 ans	4	14 %
Entre 6 et 15 ans	11	39 %
Entre 16 et 25 ans	8	29 %
Plus de 26 ans	5	18 %
Moyenne d'années d'exercice : 15,8 ans		
Maitre de stage universitaire		
Non MSU	8	29 %
MSU	20	71 %

Parmi les médecins recrutés, on retrouvait une nette prédominance de maitres de stage universitaire à 71 %.

La moyenne d'âge des médecins recrutés était de 46,1 ans.

3.3. Données descriptives des patients participants

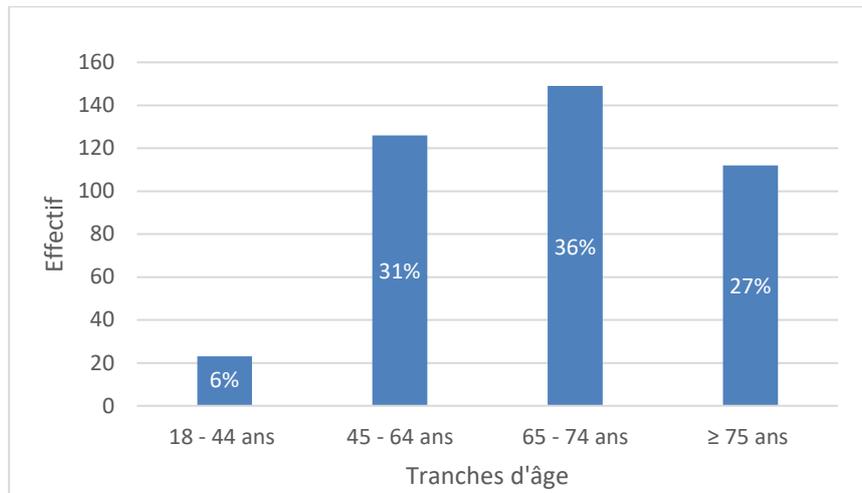


Figure 3 : Répartition des participants par tranches d'âge (n=410)

La moyenne d'âge des participants était de 67 ans.

3.4. Description des modalités de consommation des IPP

3.4.1. Prescripteurs initiateurs de l'IPP

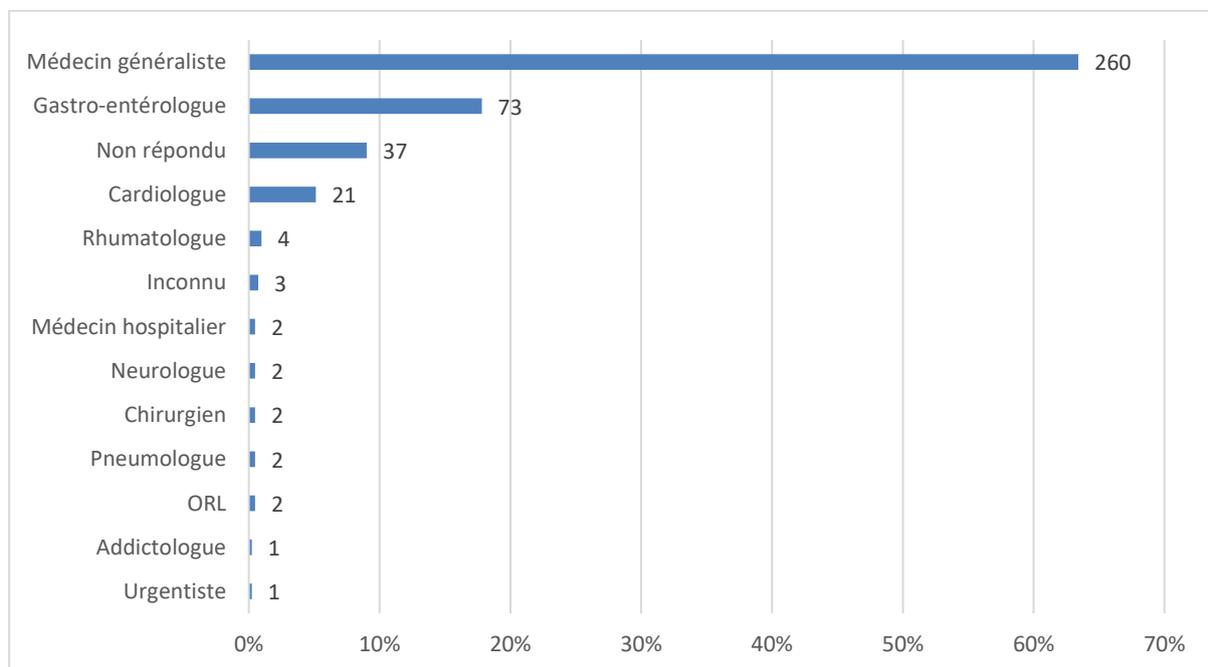


Figure 4 : Initiateurs d'IPP (n=410)

Les principaux prescripteurs initiateurs de l'IPP déclarés par les participants étaient les médecins généralistes à 63 % suivis par les gastro-entérologues à 18 %.

3.4.2. Motifs de prise de l'IPP

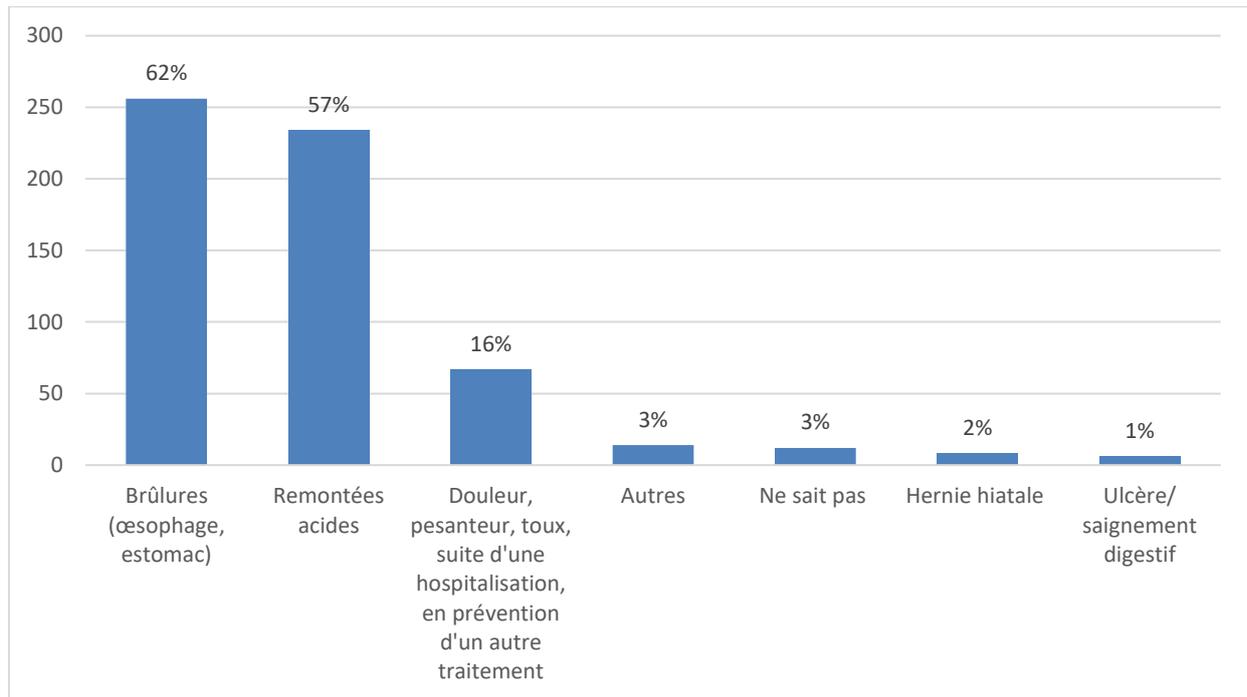


Figure 5 : Répartition des motifs de prise de l'IPP

Les utilisateurs d'IPP qui n'ont coché qu'un motif, ne représentaient que 33 % de l'échantillon. Le motif « brûlures (œsophage, estomac) » qui correspond à la dyspepsie a été coché dans 62 % des cas.

3.4.3. Modes de prise de l'IPP

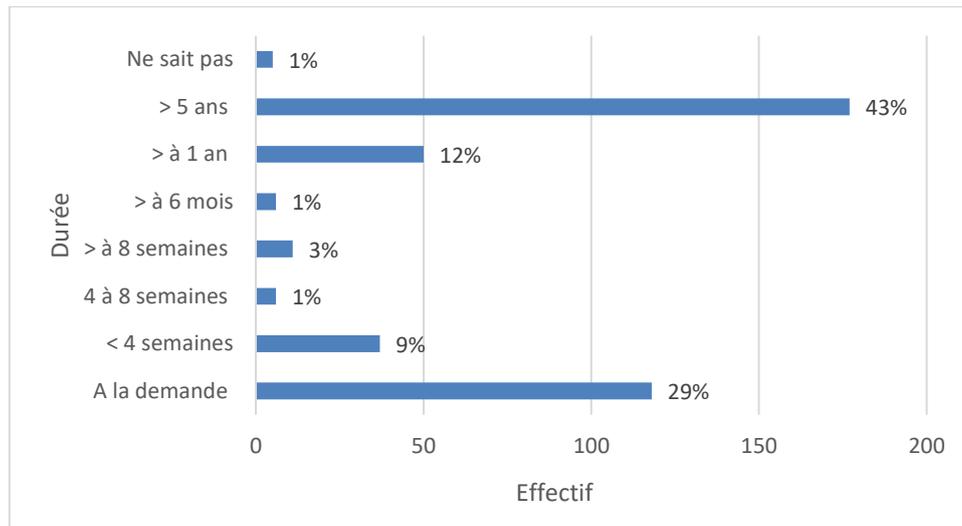


Figure 6 : Répartition des modes de prise

70 % des participants déclaraient prendre un IPP quotidiennement.

On retrouvait une forte prédominance de prise d'IPP depuis plus de 5 ans à 43%.

Près d'un tiers (29%) le prenait à la demande.

Nous avons réalisé des analyses comparatives chez les participants en fonction de leur mode de prise et de leur tranche d'âge (Figure 7).

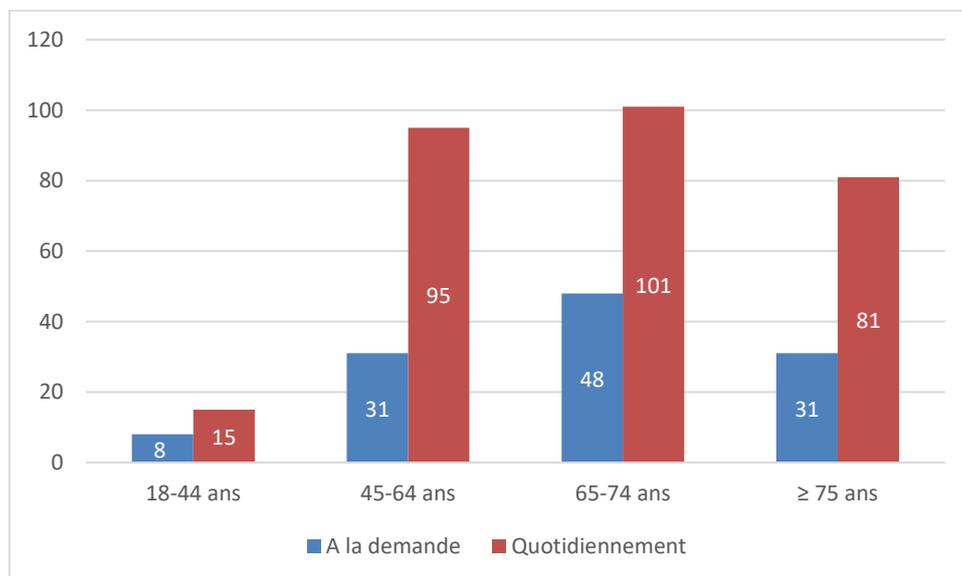


Figure 7 : Répartition des participants selon le mode de prise et en fonction des tranches d'âge (test χ^2 $p=0,49$) (n=410)

Chez les moins de 65 ans, un quart prenait l'IPP à la demande.

Dans chaque tranche d'âge, la majorité des utilisateurs prenait un IPP quotidiennement.

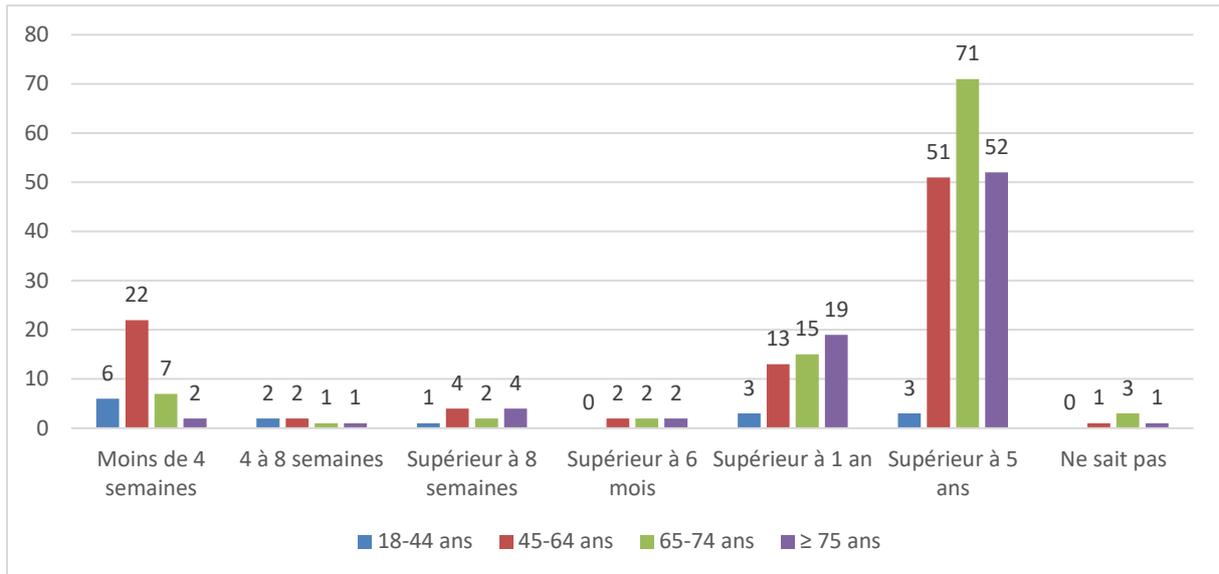


Figure 8 : Répartition croisée des utilisateurs selon la tranche d'âge et la durée de la prise (n=292)

Parmi les utilisateurs qui prenaient un IPP depuis plus de 5 ans (n=177), ils étaient 69 % à avoir plus de 65 ans (29 % des plus de 75 ans et 40 % entre 65 et 74 ans).

Lorsqu'on analysait, selon les tranches d'âge et en fonction des durées de prise, chez les 45-64 ans, 67 % déclaraient prendre un IPP depuis plus d'un an.

Les prévalences augmentaient avec l'âge, chez les 64-74 ans, ils étaient 85% et chez les plus de 75 ans, la prévalence atteignait les 88%. Chez les 18-44 ans, 40 % le prenaient depuis plus d'un an.

3.4.4. Utilisations appropriées ou non en fonction du mode et motifs de prise

Les données concernant les motifs et le mode de prise des participants ont été croisées.

Nous les avons réparties selon les 2 catégories suivantes (Figure 9) :

- Utilisations appropriées dont le mode et le motif de prise étaient appropriés :
 - Prise à la demande en cas de remontées acides, hernie hiatale, prise d'un AINS si plus de 65 ans, brûlures (œsophage, estomac) ;
 - Prise quotidienne de moins de 8 semaines en cas de remontées acides, ulcères/saignement digestif.
- Utilisations inappropriées dont le mode et/ou le motif de prise étaient inappropriés :
 - Prise quotidienne depuis plus de 8 semaines ;
 - Prise devant une toux, douleur, pesanteur, autre ;
 - Prise avec des AINS chez un patient de moins de 65 ans.

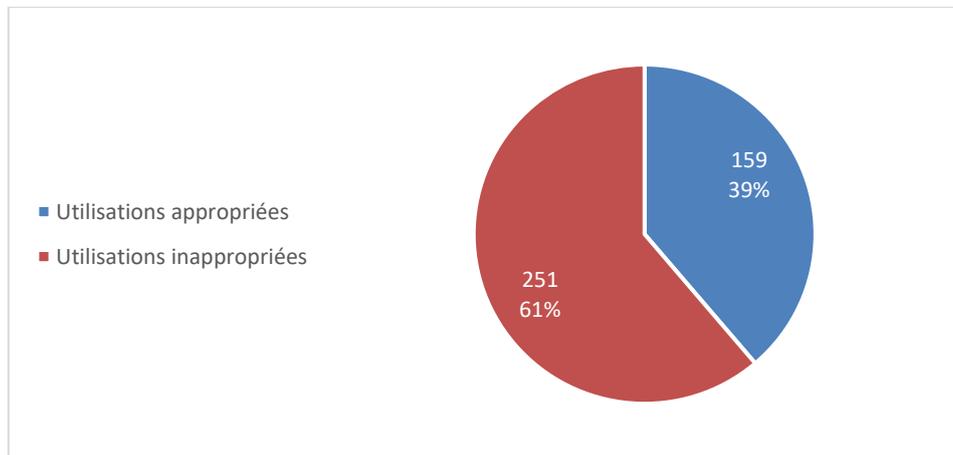


Figure 9 : Répartition selon les utilisations appropriées ou non (n=410)

L'utilisation était inappropriée chez 61 % (n=251) des participants.

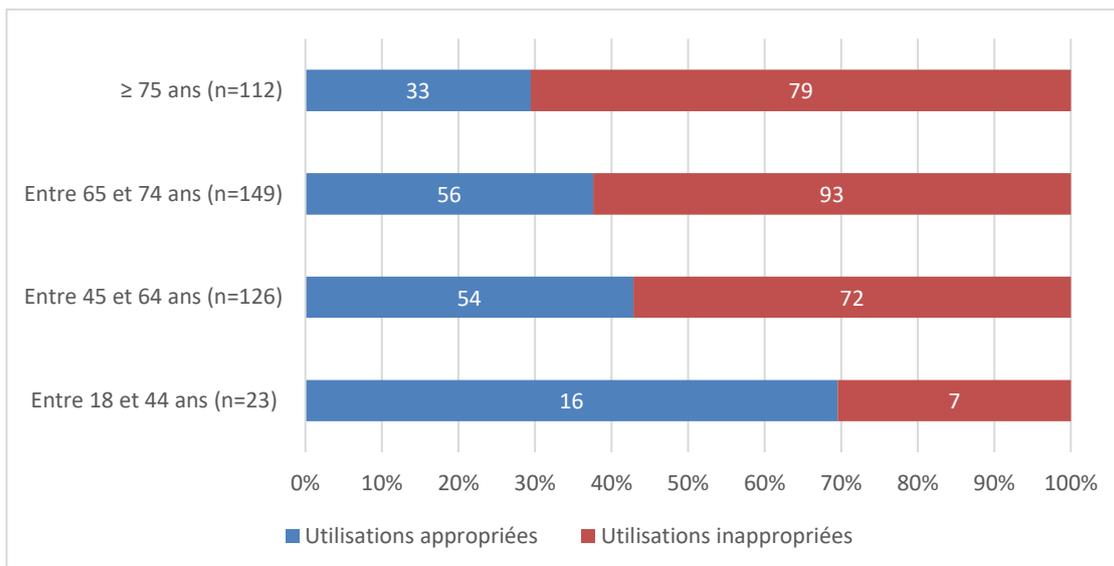


Figure 10 : Répartition croisée des participants selon leur âge et les utilisations appropriées ou non (test Chi² p=0,0025) (n=410)

La prévalence des utilisations inappropriées était croissante en fonction de l'âge.

La prévalence des utilisations inappropriées était majoritaire à partir de la tranche d'âge des 45-64 ans (57 %) et atteignait les 70 % chez les plus de 75 ans.

Il existait une différence significative entre les groupes utilisations appropriées ou non et en fonction de l'âge (p=0,0025).

3.4.5. Recours à l'automédication

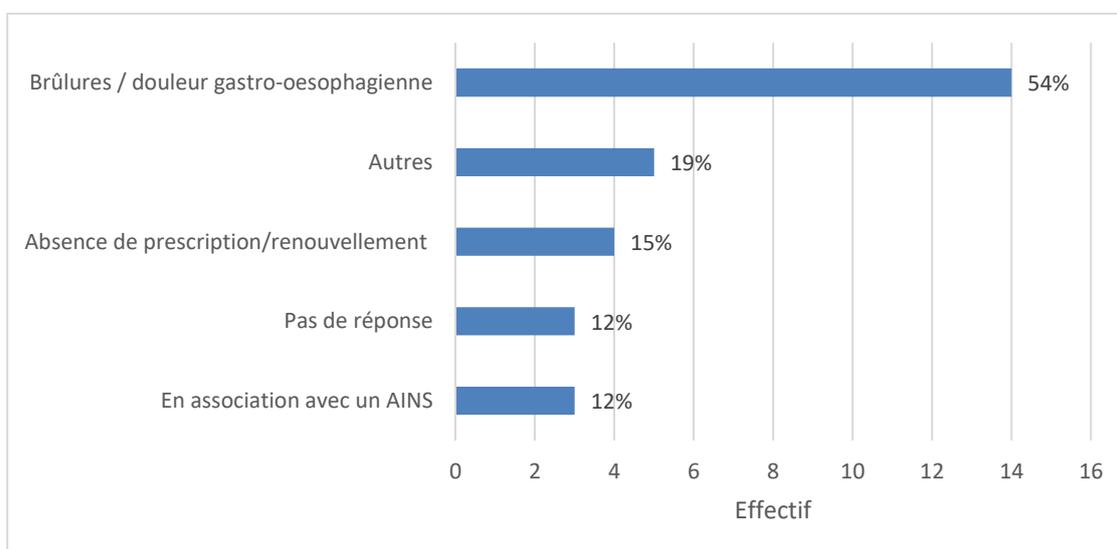


Figure 11 : Répartition des différents motifs d'automédication (n=29)

93% des participants avait répondu qu'ils n'avaient jamais pris d'IPP sans ordonnance.

Parmi les 29 utilisateurs qui avaient déjà pris un IPP sans ordonnance, la majorité l'avait pris devant des brûlures ou douleurs gastro-œsophagiennes.

3.4.6. Connaissance de l'existence d'effets indésirables de l'IPP

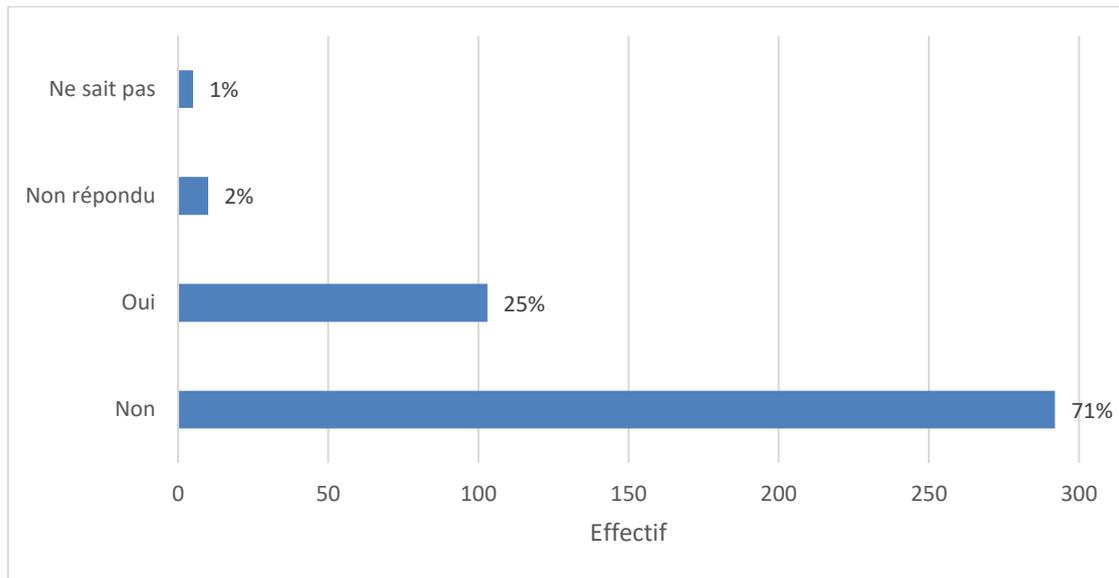


Figure 12 : Répartition des réponses concernant l'existence ou non d'effets indésirables des IPP (n=410)

71 % des répondants pensaient que les IPP ne pouvaient pas entraîner d'effets indésirables.

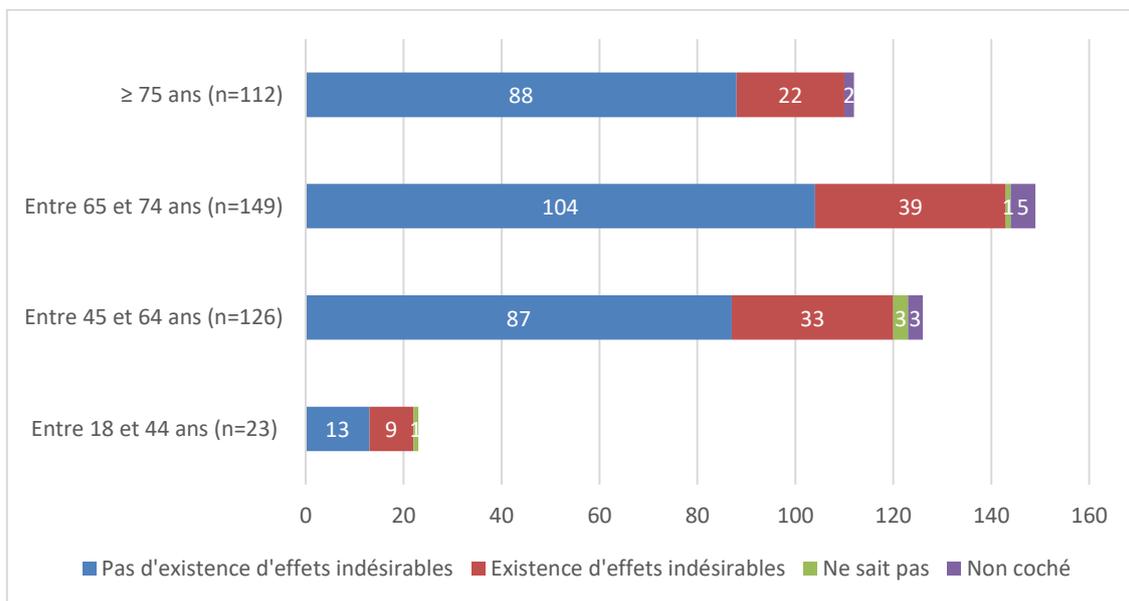


Figure 13 : Répartition des réponses concernant la connaissance de l'existence ou non d'effets indésirables des IPP en fonction de l'âge (test Fisher p=0,17) (n=410)

La prévalence la plus importante à méconnaître l'existence d'effets indésirables était la tranche d'âge des plus de 75 ans (78 %).

3.4.7. Perspective d'arrêt de l'IPP

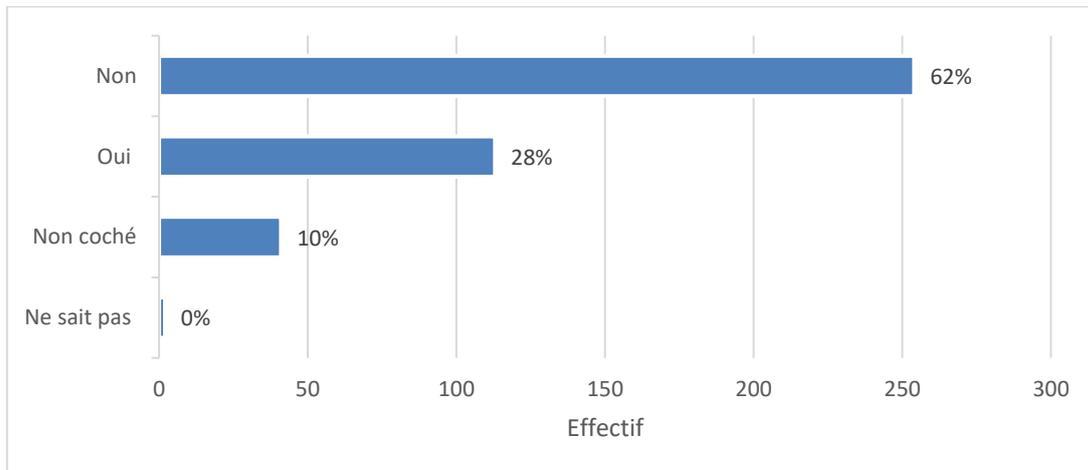


Figure 14 : Répartition des réponses concernant la perspective d'arrêt de l'IPP (n=410)

La majorité (62 %) n'envisageait pas d'arrêter l'IPP.

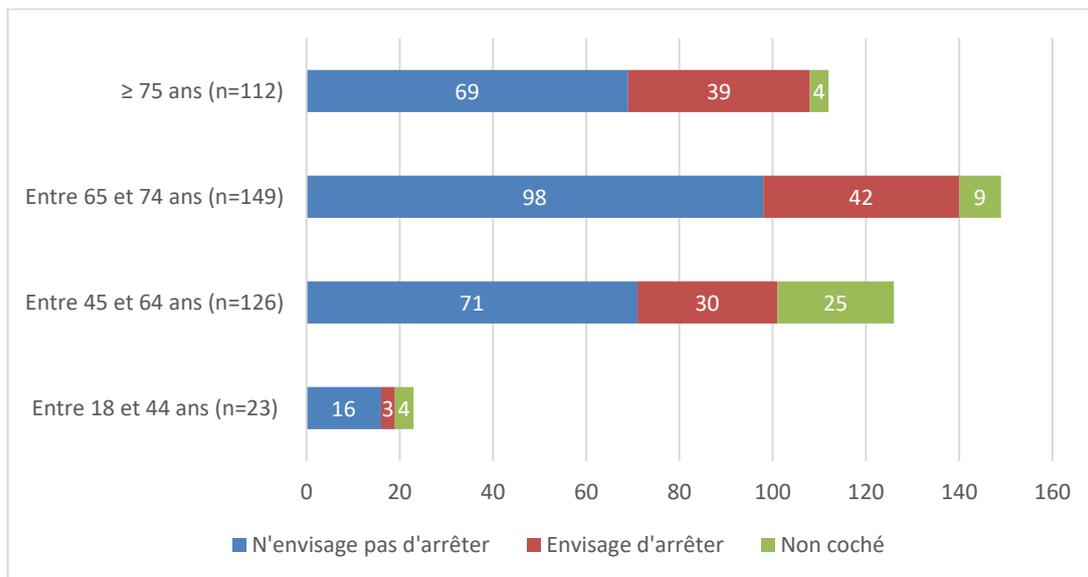


Figure 15 : Répartition des réponses concernant la perspective d'arrêt de l'IPP et les tranches d'âge (test Fisher p=0,33) (n=410)

Dans toutes les tranches d'âge, la majorité n'envisageait pas d'arrêter leur IPP.

La proportion la plus importante était chez les 65-75ans (66%).

Une question ouverte avait été posée aux patients, afin qu'ils puissent préciser leur réponse sur le fait qu'ils envisageaient ou non d'arrêter leur traitement par IPP.

Sur les 410 participants, 71 % (n=292) avaient répondu. Selon leurs réponses, nous avons pu extraire des catégories.

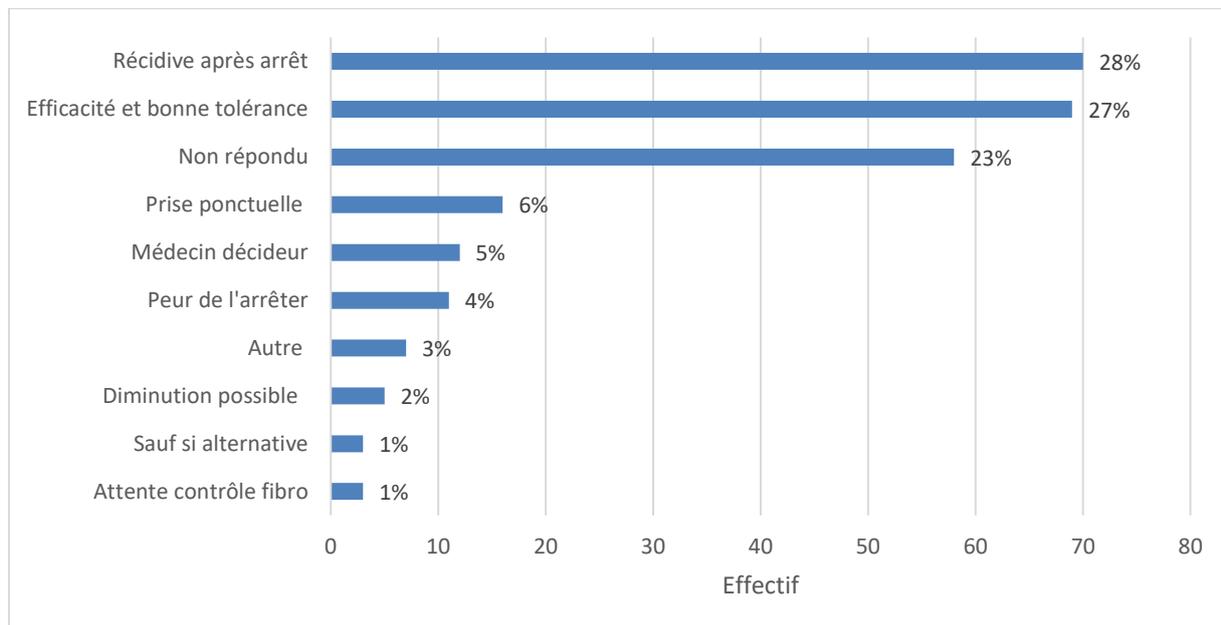


Figure 16 : Répartition des réponses des motifs de poursuite de l'IPP (n=254)

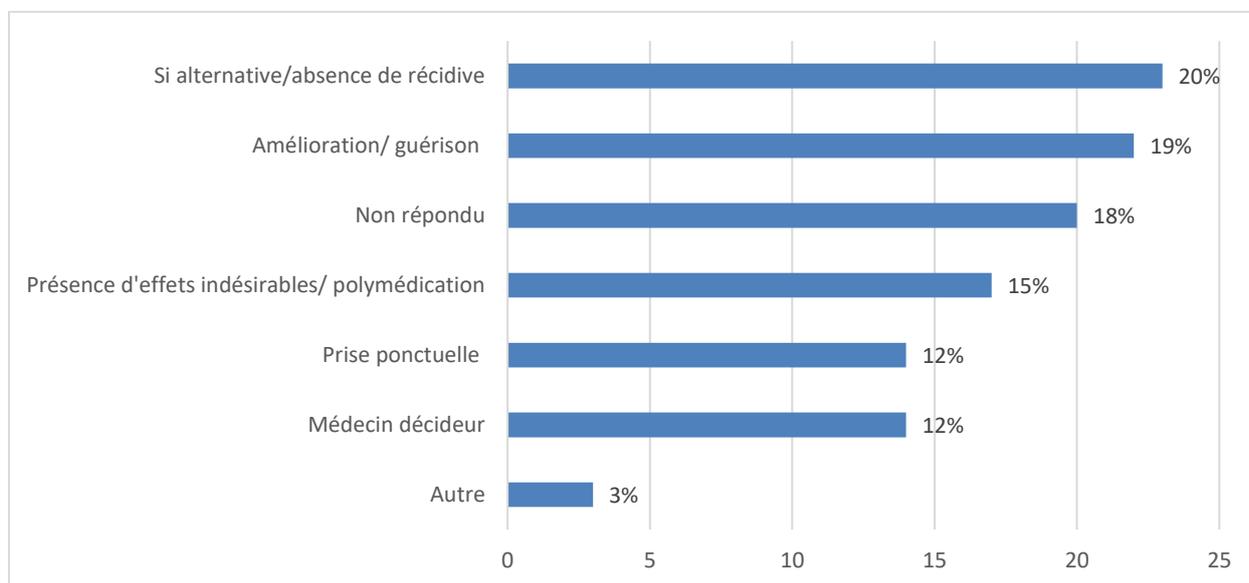


Figure 17 : Répartition des réponses des motifs d'arrêt de l'IPP (n=113)

15 % (n=17) des participants envisageaient d'arrêter parce qu'ils estimaient avoir des effets indésirables ou qu'ils étaient suffisamment polymédiqués.

20 % (n=23) l'arrêteraient que sous certaines conditions (médicament alternatif, absence de récurrence après arrêt).

3.4.8. Comparaison en fonction des connaissances et de la perspective d'arrêt

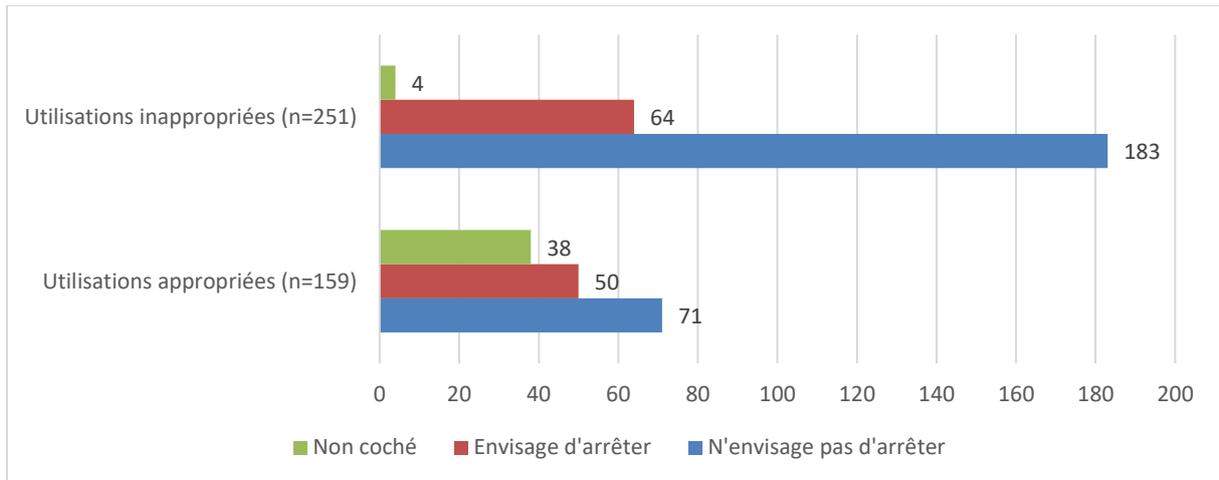


Figure 18 : Répartition croisée des perspectives d'arrêt en fonction des utilisations appropriées ou non (test Chi² p=0,0026) (n=410)

Chez les participants dont l'utilisation d'IPP était inappropriée, 72% n'envisageaient pas d'arrêter.

Il existait une différence significative entre les utilisations appropriées ou non et les perspectives d'arrêt (p<0,05).

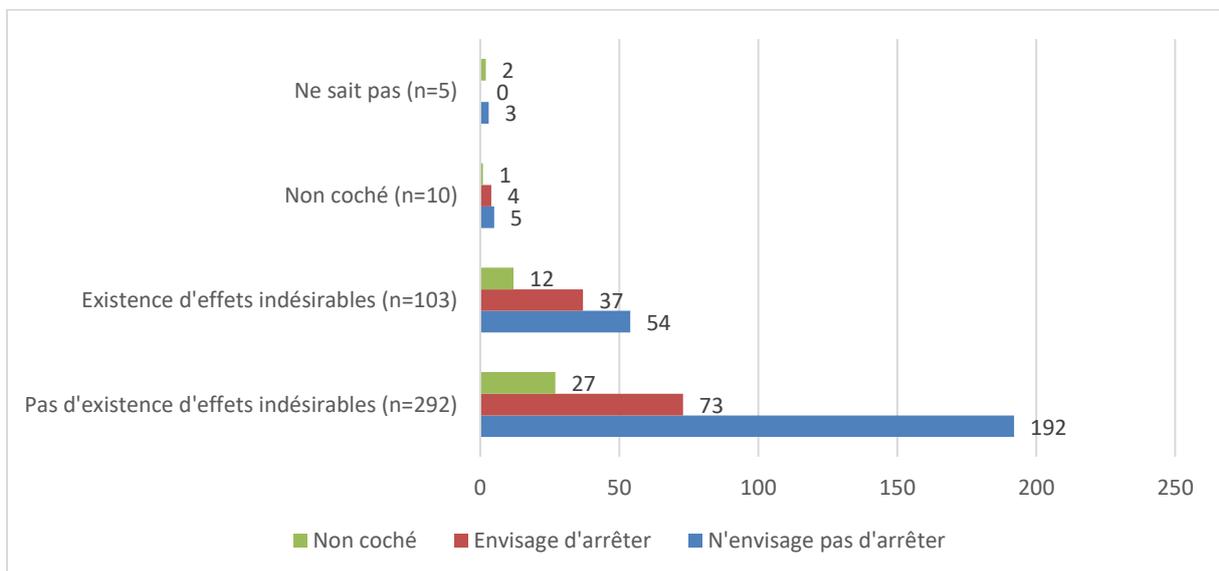


Figure 19 : Répartition croisée des perspectives d'arrêt en fonction des connaissances sur les effets indésirables (test Fisher p=0,047) (n=410)

Lorsque l'on compare leurs perspectives d'arrêt en fonction de leur connaissance de l'existence d'effets indésirables, 52% (n=54) déclaraient connaître l'existence d'effets indésirables mais n'envisageaient pas d'arrêter l'IPP.

Il existait une différence significative entre les connaissances ou non des effets indésirables et les perspectives d'arrêt (p<0,05).

3.5. Utilisateurs au long cours

3.5.1. En fonction de l'âge

Ensuite nous avons réalisé des analyses comparatives chez les participants prenant un IPP au long cours soit depuis plus de 8 semaines de manière quotidienne.

60 % (n= 244) des participants prenaient un IPP au long cours.

Parmi les utilisateurs d'IPP au long cours, on retrouvait une prédominance des tranches 65 ans et plus, où ils représentaient à eux seuls 68% des utilisateurs avec respectivement 37 % chez les 65-74 ans et 32 % chez les plus de 75 ans.

La moyenne d'âge des consommateurs chroniques était de 68,9 ans.

3.5.2. En fonction de la durée et de l'utilisation

La quasi-totalité soit 93% des utilisateurs au long cours déclaraient le prendre depuis au moins un an (73 % depuis plus de 5 ans et 20 % entre 1 et 5 ans) (Annexe 5).

97 % (n= 239) des utilisateurs au long cours avaient une utilisation inappropriée de leur IPP et 75 % (n=182) n'envisageaient pas d'arrêter l'IPP (Annexe 6).

3.5.3. En fonction de la perspective d'arrêt de l'IPP et des connaissances des effets indésirables

Parmi les répondants qui n'envisageaient pas arrêter : 33 % déclaraient avoir eu une récurrence après arrêt.

Parmi les utilisateurs qui prenaient un IPP au long cours de façon inappropriée, 74 % (n=177) n'envisageaient pas de l'arrêter (Annexe 6).

Chez les moins de 65 ans, 80 % (n=62) n'envisageaient pas un arrêt de leur IPP versus 68 % chez les plus de 75 ans (n=53) (Annexe 7).

73 % (n=179) des utilisateurs chroniques pensaient que les IPP n'avaient pas d'effets indésirables (Annexe 7).

Chez les participants qui pensaient que les IPP avaient des effets indésirables, 68% (n=40) n'envisageaient pas d'arrêter leur IPP (Annexe 7).

Discussion

4.1. Validité interne

4.1.1. Forces de l'étude

Le sujet des IPP est d'actualité puisque c'est un médicament qui concerne un quart de la population française. En outre, la HAS a réévalué en 2020 le service médical rendu devant de nombreux mésusages (7), suivie de l'Assurance Maladie qui a publié en 2021 ses propositions pour maîtriser les dépenses en évitant les prescriptions injustifiées (2).

A notre connaissance, il y a peu d'études quantitatives faisant un état des lieux des modalités de consommation des IPP chez les utilisateurs en soins primaires.

On retrouve la thèse en pharmacie de Lucile Hervé en 2020 qui a questionné 70 patients en officine afin d'évaluer si leurs prescriptions étaient conformes aux recommandations (67).

Une deuxième thèse en 2021 a été réalisée chez des patients de médecine générale par Lucille Boudoux dont l'objectif principal était de mettre en évidence les réticences des patients à la déprescription de leur IPP (60).

L'étude AQUIPP réalisée en 2021 faisait un état des lieux des prescriptions d'IPP en médecine générale (68).

Mais aucune étude n'a été réalisée en soins primaires en associant un audit de pratique médecin associé à un auto-questionnaire patient.

Notre étude est puissante, du fait de notre recrutement. Nous avons recruté 28 médecins au lieu des 25 envisagés. Il semblerait que les médecins soient intéressés et motivés par l'étude puisqu'eux-mêmes ont recruté 412 patients. Ce qui représente un taux de participation de 73 %.

On note également une grande participation des participants (71 %) à l'expression écrite de la dernière question qui était ouverte. Les participants ont pris le temps de rédiger une réponse, ce qui semble montrer également leur l'intérêt concernant le sujet de l'étude.

La répartition géographique de l'échantillon semble représentative de la région ex-Limousin. Région à prédominance rurale, les médecins recrutés exerçaient en majorité en milieu rural et semi rural à 71 %.

Une autre force de cette étude est la cohérence avec les résultats de l'audit de pratique des médecins.

On retrouve une homogénéité entre les résultats des analyses des deux questionnaires.

Les durées de prises sont comparables : 45% le prennent depuis plus de 4 ans dans l'audit et 43 % depuis plus de 5 ans dans l'auto-questionnaire patient.

L'utilisation inappropriée (durée et/ou motif) concernait 61 % des participants à l'auto-questionnaire et 64% de l'audit (durée, dosage, motif).

4.1.2. Limites de l'étude

Il s'agit d'une étude épidémiologique descriptive donc avec un niveau de preuve scientifique faible.

Basé sur le volontariat, notre échantillon de médecins recrutés n'est pas représentatif des médecins généralistes du Limousin entraînant un biais de sélection.

En effet, la moyenne d'âge de notre échantillon de médecins recrutés est de 46,1 ans. En comparaison avec les données démographiques des médecins généralistes du Limousin de 2015 qui retrouve une moyenne d'âge à 54 ans (69).

De plus la répartition femmes-hommes montrait une prédominance féminine à 57%. D'après les données sus-citées, la répartition est inversée avec une prédominance d'hommes à 64 % (69).

Ces résultats mettent en évidence que ce sont les médecins jeunes qui sont les plus motivés et intéressés à la problématique de prescriptions des IPP. Ils sont donc potentiellement de meilleurs prescripteurs.

On identifie un autre biais de sélection. En effet les médecins ont proposé le questionnaire aux patients qui avaient une ordonnance d'IPP. Les réponders ne sont donc que très peu concernés par l'automédication puisqu'ils ont déjà une prescription. C'est donc peu représentatif de l'automédication des IPP dans la population générale.

Par ailleurs, les questionnaires étaient donnés au cabinet et non en visite à domicile ce qui a pu limiter le nombre de participants de patients âgés qui ont un IPP.

Un biais méthodologique peut exister avec une mauvaise formulation de questions.

Dans la question 2, nous avons privilégié le regroupement des motifs de prise par type de symptômes plutôt que par type de pathologies. Pour la compréhension des patients cela paraissait plus logique et plus simple mais de nombreux patients ont coché plusieurs cases et certains ont inscrit dans « autre » le nom de leur pathologie.

La multiplicité des réponses ne nous permet pas de savoir avec précision s'ils connaissent l'utilité de leur IPP et s'ils le prennent de façon appropriée par rapport au motif.

De plus, dans la question 3 qui concernait la durée de la prise, il n'y avait pas l'intitulé « prise à la demande ». De nombreux patients ont précisé à la main qu'ils prenaient l'IPP à la demande. Les réponses manuelles ont donc été comparées au questionnaire de l'audit des médecins pour qui l'intitulé était clair. Devant la similarité des données patients-médecins, nous avons pu amoindrir ce biais.

Un biais de désirabilité sociale est retrouvé puisque le questionnaire était remis au médecin directement ou au secrétariat. Cela a pu minimiser le nombre de réponses positives à l'automédication par peur de la réaction du médecin.

Également concernant la question sur la perspective d'arrêter l'IPP, la présence du médecin a pu influencer la réponse du patient. Cette hypothèse est renforcée par le fait qu'on retrouvait au total 26 patients qui ont noté dans les commentaires que c'était au médecin de décider.

Il est probable qu'il y ait un biais de mémorisation des participants sur leur durée de prise de l'IPP et également sur l'identification du médecin initiateur puisque pour la plupart la première ordonnance remontait à plus de 5 ans.

4.2. Validité externe de l'étude

4.2.1. Prise d'IPP quotidienne au long cours

Notre étude montre que 70 % des participants prennent un IPP quotidiennement et parmi eux 43% le prennent depuis plus de 5 ans.

La prévalence des utilisateurs qui prennent un IPP au long cours (quotidiennement depuis plus de 8 semaines) est de 60% (parmi eux 73 % le prennent depuis plus de 5 ans) avec une moyenne d'âge de 68,9 ans.

Nos résultats sont concordants à ceux retrouvés dans des travaux sus-cités. La thèse rétrospective de Suzanne Lepoutre en ambulatoire retrouvait 80 % de prise au long cours avec une moyenne de prise de 4,61 ans, la moyenne d'âge était similaire. A la différence que dans son questionnaire, il n'était pas précisé de durée pour la prescription au long cours (47).

L'étude réalisée en 2019 à l'hôpital de Bouscat retrouvait que 79 % des patients prenaient l'IPP depuis plus de 6 mois (46).

La thèse de Lucille Boudoux retrouvait 54,2 % de patients sous IPP depuis plus de 5 ans parmi les utilisateurs au long cours. Les plus de 70 ans représentaient 34%, les résultats sont similaires aux nôtres (32% chez les plus de 75 ans) (60).

La moyenne d'âge de l'étude ANSM de 2015 était inférieure (62,3 ans), mais elle incluait les mineurs (1).

Les utilisateurs de plus de 65 ans prenant un IPP au long cours représentent 68 % dans notre étude, résultat supérieur aux données de l'Assurance Maladie de 2019. Les plus de 65 ans représentaient 40% des délivrances d'IPP entre 6 mois et 18 mois (2).

Cette différence peut s'expliquer par le fait que les données de l'Assurance Maladie ne prennent en compte que 18 mois de recul. Or notre étude montre que la catégorie « prise depuis plus de 5 ans » est bien plus importante que « prise depuis un an ».

L'utilisation des IPP à la demande représente une minorité dans notre étude. Environ 30% des participants prennent un IPP à la demande et comparé à l'âge c'est seulement un quart chez les moins de 65 ans.

Aucune comparaison n'a pu être faite avec la littérature à ce jour. En effet dans les études précitées, ce critère d'évaluation est absent. Ce qui renforce l'intérêt de notre étude qui évaluait les modalités d'usage des utilisateurs.

Nous pouvons donc émettre l'hypothèse qu'il existe un probable mésusage alors qu'il n'y a peu d'indications d'utilisation d'IPP au long cours.

Ces nombreuses prescriptions ne sont probablement pas suffisamment réévaluées par le médecin traitant lors du renouvellement trimestriel ou semestriel.

La mise en place systématique d'une conciliation médicamenteuse permettrait de diminuer la prévalence d'utilisations d'IPP au long cours.

En effet la conciliation médicamenteuse est « une démarche de prévention et d'interception des erreurs médicamenteuses visant à garantir la continuité de la prise en charge médicamenteuse du patient dans son parcours de soins » d'après la HAS (70).

La fiche de conciliation médicamenteuse est collaborative entre le patient, le médecin traitant, le pharmacien d'officine, les infirmiers libéraux et les spécialistes de l'hôpital, afin de coordonner les informations et de réévaluer les traitements (71).

4.2.2. Utilisations inappropriées

D'après nos analyses, 61 % des utilisateurs prennent un IPP de façon inappropriée (en fonction de la durée de prise et/ou motif de prise) et 39% étaient identifiés comme prise appropriée.

D'après la littérature on retrouve des résultats similaires en termes de prévalence.

La thèse de pharmacie de 2020, révélait une prise d'IPP conforme chez 40% des utilisateurs (durée, indications, posologie) (67).

La prévalence de prise d'IPP inappropriée était similaire aux résultats de l'étude AQUIPP (61%) (68).

Chez les plus de 75 ans, nos résultats sont légèrement supérieurs (70%) à l'étude en service de gériatrie de Dipanda (60 %) (44). Mais les résultats sont similaires à ceux de la thèse de Lafaye De Micheaux chez les plus de 75 ans en médecine générale (68%) (72).

Outre l'utilisation au long cours, le motif de prise est également inapproprié. Notamment le motif « Brûlure œsophage, estomac » correspondant à la dyspepsie a été coché par 62% des participants et 67 % des patients ont coché au moins deux motifs différents.

On peut supposer que la plupart des patients ne connaissent pas vraiment la raison de leur prise d'IPP. Et dans la plupart des cas, ce motif est inapproprié.

Ce taux important d'utilisations inappropriées représente une potentielle iatrogénie pour les patients et un coût non négligeable pour la société qui pourrait être évité.

4.2.3. Faibles connaissances des patients de l'existence d'effets indésirables

Par rapport aux connaissances sur les effets indésirables des IPP, notre étude montre qu'ils étaient 71% à les ignorer. La prévalence augmentait à 78% chez les plus de 75 ans.

Cette forte proportion était retrouvée à 87% dans une thèse de 2021 dans l'Oise (60) ce qui conforte nos résultats.

La plupart des patients sont persuadés qu'il s'agit d'un médicament bénin sans effets indésirables. Tout comme les médecins qui connaissent peu les effets indésirables des IPP et n'informent donc pas suffisamment les patients (50)(53)(68)(73).

4.2.4. Degré d'attachement fort à l'IPP

Une majorité de notre échantillon n'est pas prête à envisager d'arrêter l'IPP. En effet, ils étaient 62 % et cette prévalence passait à 75% chez les utilisateurs chroniques.

Dans une thèse de pharmacie, la proportion était semblable avec 64 % (67). Cependant dans deux autres études les résultats sont inversés. Ils seraient 75 % favorables à l'arrêter d'après l'étude de Gramont (48) et 68 % dans la thèse de Boudoux (60).

La seule grande différence entre ces pourcentages hétéroclites est la précision dans leur questionnaire qui est que « l'arrêt serait conditionné par un médecin » si les conditions d'arrêt sont favorables.

Une thèse qualitative de 2019 qui évaluait les freins à la déprescription avait retrouvé que le patient en était un d'après les médecins interrogés, notamment par rapport à leurs changements d'habitudes, à leurs fausses représentations de l'utilisation des IPP et à l'effet rebond (51).

Cette dernière raison est une potentielle explication semblant ressortir des réponses des participants. On retrouve cité chez un tiers des utilisateurs chroniques qui n'envisagent pas d'arrêter une récurrence après arrêt. Ce résultat est presque similaire à 2 études réalisées en double aveugle contre placebo qui retrouvait un effet rebond dans 44 % des cas après 1 mois d'IPP (74)(75).

La seconde raison retrouvée de nos résultats à 28% était l'efficacité et la bonne tolérance.

Devant une vision globalement positive de ce médicament, les patients font probablement une confusion entre corrélation et causalité (appelé aussi effet atchoum, post hoc ergo propter hoc) (76).

On peut citer à titre d'exemple qu'une dyspepsie non traitée s'améliore en quelques jours, tout comme une dyspepsie traitée par IPP. Dans le second cas, la guérison est attribuée à l'efficacité des IPP. Cette fausse logique est difficile à changer (51).

Dans l'analyse croisée parmi les utilisateurs dont l'utilisation était inappropriée 72 % n'envisagent pas d'arrêter l'IPP avec une différence significative ($p=0,0026$).

On met également en évidence de façon significative que 52 % des utilisateurs qui connaissent l'existence d'effets indésirables, n'envisagent pas de l'arrêter ($p=0,047$).

On pourrait émettre l'hypothèse que c'est un médicament qui leur serait indispensable.

L'arrêt de l'IPP pourrait être envisageable par une négociation avec le médecin traitant, puisque ce n'est visiblement pas le patient lui-même qui en parlera à son médecin.

Cette négociation pourrait s'effectuer à travers un entretien motivationnel accompagnant le patient dans l'arrêt de l'IPP.

Également, une distribution de brochures ludiques par les pharmaciens ou mise à disposition dans les salles d'attente pourrait attiser la curiosité des patients et permettre de les sensibiliser sur la prise d'IPP inappropriée comme c'est déjà le cas dans d'autres pays (62)(63)(64)(65).

4.2.5. Peu d'automédication

L'automédication est pratiquée par un faible nombre de patients (7%) ce qui est une bonne pratique. Cependant les patients sélectionnés pour l'étude étaient ceux qui avaient une ordonnance d'IPP, donc le résultat est certainement sous-évalué.

On peut aisément conclure qu'ils n'ont pas besoin de s'automédiquer puisqu'ils ont déjà une ordonnance.

Les résultats retrouvés dans une thèse de pharmacie révélaient que 12,9% de l'échantillon s'étaient déjà automédiqués (67).

4.2.6. Les généralistes : Principaux prescripteurs

Nous avons retrouvé que les principaux initiateurs d'IPP étaient les médecins généralistes à 63%.

Nos résultats rejoignent ceux d'une étude prospective de 2013 qui étaient de 60 % (77).

La tendance est similaire aux données récentes de 2019 de l'Assurance Maladie qui retrouvait que les médecins généralistes étaient à l'origine de 69% des prescriptions d'IPP (2).

Les médecins généralistes sont habituellement proches des patients par des consultations plus fréquentes que chez les spécialistes. Ils ont donc un rôle central aussi bien dans les explications lors de l'initiation que dans la réévaluation lors des renouvellements.

D'autant plus que de nombreux articles dans les revues médicales sont parus pour inciter les professionnels de santé à la déprescription compte tenu d'un mésusage important (78)(79)(80).

Etant les principaux prescripteurs, ils pourraient prévenir le patient dès l'initiation des IPP de la durée maximum de prescription et des effets indésirables possible sur le long terme.

Ce qui sous-entend initialement que les médecins aient des connaissances suffisantes sur les IPP, ce qui n'est pas toujours le cas (53)(68).

4.3. Perspectives de l'étude

4.3.1. Informer et responsabiliser les patients

Il semble essentiel de responsabiliser les patients concernant leur usage des IPP.

Cette responsabilité passe d'abord par l'information initiale. Dès la première prescription le médecin initiateur devrait donner une indication précise du traitement et la durée envisagée.

Des brochures comme celle faite par OMEDIT Centre « les IPP ce n'est pas pour l'éternité » ou par les Belges et Canadiens, distribuées par le médecin, le pharmacien et l'Assurance Maladie permettrait d'interpeller les patients et de leur permettre de se poser des questions (62)(63)(64)(65).

Ces brochures pourraient être un tremplin pour envisager de l'arrêter ou de le mettre à la demande.

La réalisation d'entretien motivationnel avec le patient par le médecin permettrait d'explorer l'ambivalence des choix du patient et de le motiver à changer.

4.3.2. Valoriser la prévention

La valorisation des règles hygiéno-diététiques mises en avant par les pharmaciens, les médecins et par des affiches permettrait d'éviter la prise facile d'IPP.

L'investissement pour le patient et le médecin pour mettre en place les règles hygiéno-diététiques et pour les expliquer est plus important que de prendre et de prescrire un IPP. Cependant le bénéfice est présent avec l'application de règles hygiéno-diététiques simples.

Par ailleurs une évaluation qualitative des réticences des patients pour arrêter l'IPP permettrait d'envisager des propositions adaptées.

4.3.3. Faire évoluer les IPP dans les pharmacies

La création d'un pictogramme sur les boîtes d'IPP : « danger si prise au long cours » comme indiqué sur les boîtes de paracétamol pourrait être une des solutions pour avertir le patient.

De plus, les IPP étant en vente libre, cela pourrait en diminuer l'utilisation.

Il serait intéressant également de faire un état des lieux chez les utilisateurs d'IPP en vente libre dans les pharmacies.

4.3.4. Utiliser l'outil STOPP/START

L'outil STOPP/START validé par des experts européens, est un outil de détection de la prescription médicamenteuse potentiellement inappropriée chez la personne de 65 ans ou plus.

Fiable et facile, il permet de détecter les médicaments potentiellement inappropriés en fonction des comorbidités et des autres traitements (critères STOPP). Mais aussi, il décèle l'omission de prescriptions considérées comme appropriées (critères START) (81).

L'utilisation de la version informatisée annuellement par exemple, permettrait de réévaluer rapidement l'ordonnance des patients. Il suffit juste de copier le nom des traitements et de cocher les comorbidités du patient (82).

4.3.5. Favoriser la coopération entre les différents acteurs de santé et le patient

L'utilisation d'une interface d'échange de données entre les différentes professions de santé entourant le patient permettrait de réévaluer l'utilisation des IPP.

On pourrait imaginer l'interface dans « mon espace santé » dotée d'une fiche de conciliation médicamenteuse très accessible et de l'outil STOPP/START par exemple. Facilement lisible via un QR code ou la carte vitale entre le patient, le pharmacien d'officine, les infirmiers libéraux, l'hôpital, le médecin traitant et l'Assurance Maladie (83).

Chaque professionnel de santé concerné pourrait notifier pour les autres une proposition de modification du traitement.

L'Assurance Maladie pourrait envoyer des notifications d'informations ludiques concernant la prévention du RGO, le mésusage des IPP par exemple.

Actuellement la majorité des personnes de moins de 75 ans en 2021 ont un smartphone ce qui permettrait la diffusion de cet outil dans les années à venir et son utilisation (84).

Conclusion

L'objectif de notre étude était de faire un état des lieux des modalités d'usage des IPP chez des patients en soins primaires.

Nous avons mis en évidence une consommation d'IPP quotidienne par la majorité des patients (70%).

Ils ont un attachement fort pour ce médicament associé à une méconnaissance des effets indésirables. Ce qui aboutit à un mésusage important avec des durées de prises longues et des motifs peu identifiés.

Il serait intéressant d'évaluer les réticences des utilisateurs à arrêter les IPP.

Les médecins généralistes sont identifiés comme les principaux initiateurs.

En conséquence, ils ont donc un rôle central auprès des patients lors des renouvellements de traitements, notamment, en les informant régulièrement des potentiels effets indésirables lors des utilisations prolongées et en les déprescrivant lorsque c'est nécessaire.

En outre chez les personnes âgées qui sont plus fragilisées, il est primordial d'améliorer et d'optimiser leur traitement.

Les IPP ne doivent plus être considérés comme un « bon » médicament que ce soit par les professionnels de la santé ou le grand public.

Cette surconsommation d'IPP entraîne des conséquences d'enjeu public importantes qui sont financières et iatrogéniques.

Nous pouvons également soulever la question environnementale concernant la pollution médicamenteuse des IPP (85).

Références bibliographiques

1. Le pôle épidémiologie des produits de santé. Utilisation des inhibiteurs de la pompe à protons. Étude observationnelle à partir des données du SNDS. ANSM santé. Décembre 2018. Disponible sur : <https://ansm.sante.fr/uploads/2021/01/08/rapport-etude-utilisation-ipp-2018.pdf>.
2. Assurance maladie, ameli.fr. Rapport de proposition de l'assurance maladie pour 2022, améliorer la qualité du système de santé et maîtriser les dépenses. Disponible sur: https://assurance-maladie.ameli.fr/sites/default/files/2021-07_rapport-propositions-pour-2022_assurance-maladie_3.pdf
3. Xie Y. Risk of death among users of Proton Pump Inhibitors: a longitudinal observational cohort study of United States veterans. *BMJ Open*. Juillet 2017.
4. Brown JP. Proton pump inhibitors and risk of all-cause and cause-specific mortality: A cohort study. *British Journal of Clinical Pharmacology*. Septembre 2020.
5. Song HJ. Proton pump inhibitors and risk of liver cancer and mortality in patients with chronic liver disease: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Clin Pharmacol*. Juin 2020.
6. HAS. Commission de transparence. Médicaments inhibiteurs de la pompe à protons chez l'adulte : réévaluation. HAS santé. Janvier 2009. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2009-04/argumentaire_ipp_2009-04-27_14-15-18_458.pdf
7. HAS. Commission de transparence. Rapport d'évaluation des inhibiteurs de la pompe à protons (spécialités et génériques). HAS santé. Novembre 2020. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2020-11/rapport_reevaluation_ipp_avisdef_cteval493.pdf
8. Base de données publique des médicaments. Fiche info : MOPRAL 20 mg, gélule gastro-résistante. Janvier 2022. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=64103828>
9. HAS. Rapport d'évaluation des inhibiteurs de la pompe à protons. Novembre 2020. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2020-11/rapport_reevaluation_ipp_avisdef_cteval493.pdf
10. Le Quotidien du Pharmacien. Le premier IPP sans ordonnance bientôt en pharmacie. Juillet 2009. Disponible sur: <https://www.lequotidiendupharmacien.fr/formation/specialites-medicales/le-premier-ipp-sans-ordonnance-bientot-en-pharmacie>
11. Collège national de pharmacologie médicale. Inhibiteurs de la pompe à proton . Juillet 2018. Disponible sur: <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/inhibiteurs-de-la-pompe-a-proton>
12. Shin J-M. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of the Proton Pump Inhibitors. *Journal of neurogastroenterology and motility*. Janvier 2013.

13. HAS. Bon usage du médicament. Les inhibiteurs de la pompe à protons chez l'adulte. Juin 2009. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2009-06/ipp_adulte_juin_2009.pdf
14. HAS. Traitement de l'infection par *Helicobacter pylori* chez l'adulte. Mai 2017. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2017-06/dir83/helicobacter_fiche_pertinence_traitement.pdf
15. Barkun AN. Management of Nonvariceal Upper Gastrointestinal Bleeding: Guideline Recommendations From the International Consensus Group. *Ann Intern Med*. Décembre 2019
16. Moayyedi P. Safety of Proton Pump Inhibitors Based on a Large, Multi-Year, Randomized Trial of Patients Receiving Rivaroxaban or Aspirin. *Gastroenterology*. Septembre 2019.
17. Lombardo L. Increased Incidence of Small Intestinal Bacterial Overgrowth During Proton Pump Inhibitor Therapy. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. Juin 2010.
18. FDA Drug Safety Communication: *Clostridium difficile* associated diarrhea can be associated with stomach acid drugs known as proton pump inhibitors (PPIs). FDA . Septembre 2017. Disponible sur: <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-drug-safety-communication-clostridium-difficile-associated-diarrhea-can-be-associated-stomach>
19. Trifan A. Proton pump inhibitors therapy and risk of *Clostridium difficile* infection: Systematic review and meta-analysis. *World Journal of Gastroenterology*. Septembre 2017.
20. Oshima T. Magnitude and direction of the association between *Clostridium difficile* infection and proton pump inhibitors in adults and pediatric patients: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Gastroenterology*. Janvier 2018.
21. Lambert A. Risk of Community-Acquired Pneumonia with Outpatient Proton-Pump Inhibitor Therapy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLOS ONE*. Juin 2015.
22. Lee S. Severe clinical outcomes of COVID-19 associated with proton pump inhibitors: a nationwide cohort study with propensity score matching. *Gut*. Juillet 2020.
23. Antoniou T et al. Proton pump inhibitors and the risk of acute kidney injury in older patients: a population-based cohort study. *CMAJ Open*. Avril 2015.
24. Klatte DCF. Association Between Proton Pump Inhibitor Use and Risk of Progression of Chronic Kidney Disease. *Gastroenterology*. Septembre 2017.
25. Xie Y. Long-term kidney outcomes among users of proton pump inhibitors without intervening acute kidney injury. *Kidney International*. Février 2017.
26. Hart E. Proton pump inhibitors and risk of acute and chronic kidney disease: a retrospective cohort study. *Pharmacotherapy*. Avril 2019.
27. Lazarus B et al. Proton Pump Inhibitor Use and Risk of Chronic Kidney Disease. *JAMA Intern Med*. Février 2016.

28. O'Connell MB, et al. Effects of proton pump inhibitors on calcium carbonate absorption in women: A randomized crossover trial. *The American Journal of Medicine*. Juillet 2005.
29. Berenbaum F. Ostéoporose, quand les os perdent en densité. Inserm. Juillet 2017. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/dossier/osteoporose/>
30. FDA Drug Safety Communication. Possible increased risk of fractures of the hip, wrist, and spine with the use of proton pump inhibitors. FDA. Juin 2019. Disponible sur: <https://www.fda.gov/drugs/postmarket-drug-safety-information-patients-and-providers/fda-drug-safety-communication-possible-increased-risk-fractures-hip-wrist-and-spine-use-proton-pump>
31. Zhou B. Proton-pump inhibitors and risk of fractures: an update meta-analysis. *Osteoporosis International*. Octobre 2015.
32. Park JH. Comparative analysis of the risk of osteoporotic fractures with proton pump inhibitor use and histamine-2 receptor antagonist therapy in elderly women: A nationwide population-based nested case-control study. *Bone*. Juin 2020.
33. Base de données publique des médicaments. Fiche info : Résumé des caractéristiques du produit - PANTOPRAZOLE SUN 40 mg, comprimé gastro-résistant. Base de données publique des médicaments. Février 2022. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=62034970&typedoc=R#RcpMisesEnGarde>
34. Srinutta T. Proton pump inhibitors and hypomagnesemia: A meta-analysis of observational studies. *Medicine Baltimore*. Novembre 2019.
35. Lam JR. Proton Pump Inhibitor and Histamine 2 Receptor Antagonist Use and Vitamin B12 Deficiency. *JAMA*. Décembre 2013.
36. Falhammar H, et al. Associations of proton pump inhibitors and hospitalization due to hyponatremia: A population-based case-control study. *European Journal of Internal Medicine*. Août 2018.
37. Peyro Saint Paul L et al. Nouvel effet indésirable fréquent des inhibiteurs de la pompe à protons chez le sujet âgé : l'hyponatrémie modérée. *Thérapie*. Juin 2014.
38. Dubois S. Thèse : Le rebond d'acidité gastrique après arrêt d'un traitement par inhibiteur de la pompe à protons : revue de littérature. Juin 2015.
39. Ministère des Solidarités et de la Santé. Glossaire : Mésusage. Ministère des Solidarités et de la Santé. Juin 2016. Disponible sur: <https://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/medicaments/glossaire/article/mesusage>
40. Afssaps. Recommandation de bonnes pratiques : les antisécrétoires gastriques chez l'adulte. Novembre 2007.
41. Patterson Burdsall D et al. Use of proton pump inhibitors with lack of diagnostic indications in 22 midwestern US skilled nursing facilities. *JAMDA*. Avril 2013.

42. Van Overloop R. Thèse: Étude de la consommation chronique d'inhibiteurs de la pompe à protons en EHPAD: indications documentées et médicaments associés pour 134 résidents. Janvier 2016. Disponible : <https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01251217>.
43. Schepisi R et al. Inappropriate Use of Proton Pump Inhibitors in Elderly Patients Discharged from Acute Care Hospitals. The journal of nutrition, health and aging. Décembre 2015.
44. Dipanda M, et al. Évaluation de la prescription des inhibiteurs de la pompe à protons chez la personne âgée de 75 ans et plus dans un service de gériatrie aiguë. Thérapie. Juillet 2017.
45. Boisis M. Thèse : Évaluation de la prescription concomitante des anti-inflammatoires non stéroïdiens et inhibiteurs de la pompe à protons en Médecine générale en 2016. Décembre 2017. Disponible sur: <https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01915142>
46. Demeestere T. Thèse : Analyse de la pertinence des prescriptions des inhibiteurs de la pompe à protons chez une population de patients hospitalisés à l'hôpital du Bouscat. Avril 2020. Disponible sur : <https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02896652>
47. Lepoutre S. Thèse : Prescription des inhibiteurs de la pompe à protons : Evaluation des pratiques professionnelles des médecins généralistes de l'Indre. Octobre 2019. Disponible sur: http://memoires.scd.univ-tours.fr/Medecine/Theses/2019_Medecine_LepoutreSuzanne.pdf
48. Gramont B et al. Utilisation et gestion des inhibiteurs de la pompe à protons : une étude observationnelle. Therapies. Novembre 2020 Disponible sur : <https://doi.org/10.1016/j.therap.2020.03.002>
49. De Araújo LML et al. Proton pump inhibitor and community pharmacies: Usage profile and factors associated with long-term use. PLoS One. Juin 2021.
50. Baget A. Thèse :Comprendre les déterminants de la prescription d'inhibiteurs de la pompe à protons au long cours en soins premiers. Juin 2018. Disponible sur: <https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02952221>.
51. Froment L. Thèse : Évaluation des freins et des solutions à la dé-prescription des inhibiteurs de la pompe à proton chez le sujet adulte pour la coconstruction d'un outil d'aide à leur dé-prescription. Septembre 2020. Disponible sur : <https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02961392>
52. Terret A. Thèse : Les déterminants du comportement des médecins généralistes prescripteurs de médicaments potentiellement inappropriés chez la personne âgée de plus de 75 ans en Limousin. Décembre 2018. Disponible sur: <http://aurore.unilim.fr/theses/nxfile/default/798ea0c5-c7b7-4830-8785-6fb65c44110a/blobholder:0/M20183205.pdf>
53. Rudelle K. Connaissances et attitudes des médecins généralistes à l'égard des effets indésirables des inhibiteurs de la pompe à protons. Thérapie. Aout 2019. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/1315939/connaissances-et-attitudes-des-medecins-generalist>
54. HAS. Commission de transparence. Examen du dossier de la spécialité INIPOMP. HAS. Décembre 2002. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_244449/fr/avis-medicament-ct031361-pdf

55. Assurance maladie, ameli.fr. Comparaisons européennes sur huit classes de médicaments. Point de repère numéro 12. Décembre 2007. Disponible sur: https://assurance-maladie.ameli.fr/sites/default/files/2007-12_comparaisons-europeennes-huit-classes-medicaments_points-de-repere-12_assurance-maladie.pdf
56. Sécurité sociale. Rapport à la commission des comptes. Les prescriptions d'IPP. Octobre 2009. Disponible sur : https://www.securite-sociale.fr/files/live/sites/SSFR/files/medias/CCSS/2009/RAPPORT/CCSS-RAPPORT-OCTOBRE_2009-FICHE-LES_PRESCRIPTIONS_D-IPP.pdf
57. CNAMTS. Cumul annuel des médicaments remboursés par l'ensemble des régimes de l'assurance maladie en 2010. 2010. Disponible sur <https://assurance-maladie.ameli.fr/etudes-et-donnees/medicaments-type-prescripteur-medicam.fr>
58. CNAMTS. Cumul annuel des médicaments remboursés par l'ensemble des régimes de l'assurance maladie en 2020. 2020. Disponible sur <https://assurance-maladie.ameli.fr/etudes-et-donnees/medicaments-type-prescripteur-medicam.fr>
59. Assurance maladie, ameli.fr. Les indicateurs ROSP du médecin traitant de l'adulte. Janvier 2019. Disponible sur: https://www.fmfpro.org/IMG/pdf/memo-indicateurs-rosp_adulte_bd.pdf
60. Boudoux L. Thèse : Évaluation des connaissances des patients au sujet de leur traitement par inhibiteur de la pompe à protons et identification des freins à la déprescription. Septembre 2021. Disponible sur : <https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03437139/document>
61. Coyle C, et al. Sustained proton pump inhibitor deprescribing among dyspeptic patients in general practice: a return to self-management through a programme of education and alginate rescue therapy. A prospective interventional study. BJGP Open. Juillet 2019.
62. Service des soins de santé d'Inami, Belgique. Brochure : maux d'estomac que faire. Janvier 2020. Disponible sur: https://www.inami.fgov.be/SiteCollectionDocuments/brochure_ipp.pdf
63. Institut universitaire de gériatrie de Montréal. Canada. Brochure : Ai-je encore besoin de ce médicament. 2014. Disponible sur: https://static1.squarespace.com/static/5b228b21b27e39f258f12ae0/t/60df37cda54d004ec6395840/1625241551159/Me%CC%81dicaments+pour+le+reflux+gastrique_IP P.pdf
64. Farrell B et al. Un inhibiteur à pompe à protons est-il toujours nécessaire. Deprescribing.org. Septembre 2016. Disponible sur: https://deprescribing.org/wp-content/uploads/2018/11/deprescribing-pamphlet-2018-ppi_Fr.pdf
65. Omédit Centre. Brochure : les IPP ce n'est pas pour l'éternité. Juin 2017. Disponible sur: http://www.omedit-centre.fr/portail/gallery_files/site/136/2953/3607/4888/8643.pdf.
66. Assurance maladie, ameli.fr. RGO de l'adulte : que faire. Mars 2022. Disponible sur : <https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/rgo-adulte/que-faire-quand-consulter>

67. Herve L. Thèse de pharmacie: Les prescriptions sont t'elles conformes aux recommandations françaises. Octobre 2020. Disponible sur : <https://dune.univ-angers.fr/fichiers/20130943/2021PPHA12610/fichier/12610F.pdf>
68. Faucher É. Évaluation des pratiques de prescription des inhibiteurs de la pompe à protons en soins primaires ambulatoires. Etude AQUIPP. Juillet 2022. Disponible sur : <https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03736222>
69. Le Breton-Lerouillois G. La démographie médicale en Région Limousin situation en 2015. 2015. Disponible sur : https://www.conseil-national.medecin.fr/sites/default/files/external-package/analyse_etude/hv1wl4/atlas_limousin_2015.pdf.
70. HAS. Mettre en oeuvre la conciliation des traitements médicamenteux en établissement de santé. HAS. Février 2018. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2017-01/dir1/guide_conciliation_des_traitements_medicamenteux_en_etablissement_de_sante.pdf
71. HAS. Volet médicamenteux de la lettre de liaison à la sortie. HAS. Février 2018. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2018-02/volet_medicamenteux_de_la_lettre_de_liaison_a_la_sortie.pdf
72. Lafaye de Micheaux S. Thèse : Inhibiteurs de la pompe à proton chez les sujets âgés, évaluation des pratiques professionnelles en médecine générale. Juillet 2014. Disponible sur : <https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01020591/document>
73. Caraveo C. Thèse : Prescriptions hors AMM des inhibiteurs de la pompe à protons chez l'adulte: croyances et représentations des médecins généralistes des Alpes-Maritimes. Janvier 2018. Disponible sur : <https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01685881>
74. Niklasson A et al. Dyspeptic symptom development after discontinuation of a proton pump inhibitor: a double-blind placebo-controlled trial. American journal of Gastroenterology. Juillet 2010. Disponible sur : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20332770/>
75. Reimer C et al. Proton-pump inhibitor therapy induces acid-related symptoms in healthy volunteers after withdrawal of therapy. Gastroenterology. Avril 2009. Disponible sur : <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2009.03.058>.
76. Wikipédia. Post hoc ergo propter hoc. Avril 2021. Disponible sur: https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Post_hoc_ergo_propter_hoc&oldid=181448928
77. Breuvar E et al. Étude de la conformité des prescriptions d'inhibiteurs de la pompe à protons aux recommandations HAS de 2009 : étude prospective sur 208 patients. Revmed. Novembre 2013. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/855018/etude-de-la-conformite-des-prescriptions-d-inhibit>
78. HAS. Les IPP restent utiles mais doivent être moins et mieux prescrits. HAS. Novembre 2020. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3213773/fr/les-ipp-restent-utiles-mais-doivent-etre-moins-et-mieux-prescrits

79. L.M.A. Les IPP, ce n'est pas automatique ! La revue du praticien. Novembre 2020. Disponible sur: <https://www.larevuedupraticien.fr/article/les-ipp-ce-nest-pas-automatique>
80. Paitraud. D. Inhibiteurs de la pompe à protons : les recommandations de la HAS pour endiguer leur mésusage. Vidal. Novembre 2020. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/actualites/26227-inhibiteurs-de-la-pompe-a-protons-les-recommandations-de-la-has-pour-endiguer-leur-mesusage.html>
81. Dalleur O et al. Un outil à jour pour la qualité de la prescription médicamenteuse chez les patients âgés de 65 ans et plus. Mai 2015. Louvain Médical. Disponible sur :<https://www.louvainmedical.be/sites/default/files/content-site/tap-dalleur-startstopp-v03-mn.pdf>
82. Frey-Geoffret A. Thèse : Critères STOPP/START version 2 : étude de faisabilité de l'utilisation d'une version informatisée en médecine générale. Disponible sur: http://www.sfmfg.org/data/generateur/generateur_fiche
83. Mon espace santé. Vous avez la main sur votre santé. Disponible sur: <https://www.monespacesante.fr/>
84. Legleye. S. 94 % des 15-29 ans ont un smartphone en 2021. Insee Focus n°259. Janvier 2021. Disponible sur: <https://www.insee.fr/fr/statistiques/6036909>
85. Keck L. Évaluation des connaissances des médecins généralistes isérois sur la pollution médicamenteuse et perspectives de changement de pratique de prescription des médicaments en fonction de leur impact environnemental : exemple des IPP. Juillet 2022. Disponible sur : <https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03736490>

Annexes

Annexe 1. Questionnaire patient.....	71
Annexe 2. Questionnaire d'audit médecin généraliste.....	76
Annexe 3. Questionnaire caractéristiques du médecin généraliste	78
Annexe 4. Répartition croisée des utilisateurs au long cours selon leur tranche d'âge et la durée de la prise (n=244).....	79
Annexe 5. Répartition croisée des perspectives d'arrêt en fonction des utilisations appropriées ou non chez les utilisateurs au long cours (n=244).....	80
Annexe 6. Répartition croisée des participants avec un IPP au long cours selon la perspective d'arrêt de l'IPP en fonction de l'âge et la connaissance relative à l'existence d'effets indésirables (Test Chi ² et Fisher) (n=244).....	81



Les inhibiteurs de la pompe à protons chez l'adulte

La HAS a réévalué l'utilisation chez l'adulte des inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) à partir d'une analyse critique de la littérature et des études cliniques les plus récentes.

- **Cinq molécules** sont actuellement disponibles, dont trois sont **généralisées**.
 - Ésoméprazole (Inexium®). *Demi-dose : 20 mg. Pleine dose : 40 mg.*
 - Lansoprazole (Lanzor®, Ogast®, Ogastoro® et génériques). *Demi-dose : 15 mg. Pleine dose : 30 mg.*
 - Oméprazole (Mopral®, Zoltum®, génériques). *Demi-dose : 10 mg. Pleine dose : 20 mg.*
 - Pantoprazole (Eupantol®, Inipomp® et génériques). *Demi-dose : 20 mg. Pleine dose : 40 mg.*
 - Rabéprazole (Pariet®). *Demi-dose : 10 mg. Pleine dose : 20 mg.*
- **Les IPP ont trois indications principales**¹ :
 - traitement du reflux gastro-œsophagien (RGO) et de l'œsophagite par RGO ;
 - prévention et traitement des lésions gastroduodénales dues aux anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) chez les patients à risque ;
 - éradication d'*Helicobacter pylori* et traitement des ulcères gastroduodénaux.

Le libellé exact des indications et la posologie diffèrent selon les produits.

L'ESSENTIEL

Pas de différence d'efficacité et de tolérance entre les IPP

- **La réévaluation de la HAS n'a pas démontré de différence d'efficacité cliniquement pertinente entre les IPP. Elle n'a pas mis en évidence de différence entre les IPP pour la survenue d'effets indésirables.**
- Rien ne permettant de recommander un IPP plutôt qu'un autre dans une indication donnée et les coûts de traitement étant différents, la prescription doit toujours observer la plus stricte économie compatible avec la qualité des soins.

⚠ De nombreuses prescriptions injustifiées

- Un nombre important de prescriptions d'IPP sont faites dans des situations cliniques hors AMM. En l'état actuel des connaissances, ces prescriptions sont **injustifiées**, notamment dans :
 - **la dyspepsie fonctionnelle** (sauf si un RGO est associé) ;
 - **la prévention des lésions gastroduodénales dues aux AINS utilisés dans le cadre d'affections aiguës chez des patients non à risque** (moins de 65 ans, sans antécédent ulcéreux et n'étant traités ni par antiagrégant plaquettaire, ni par anticoagulant, ni par corticoïde).

1. Tous les IPP sont aussi indiqués dans le syndrome de Zollinger-Ellison, maladie grave et rare qui n'est pas évoquée dans ce document.

1. Reflux gastro-œsophagien et œsophagite par reflux

- **Traitement symptomatique du reflux gastro-œsophagien (RGO) sans œsophagite**, à court terme (2 à 6 semaines) ou à long terme (entretien en cas de rechutes fréquentes ou précoces à l'arrêt du traitement) : il n'a pas été mis en évidence de différence d'efficacité entre les IPP.

IPP	RGO sans œsophagite (dose quotidienne)
Lansoprazole Oméprazole Pantoprazole Ésoméprazole Rabéprazole	Demi-dose pendant 4 semaines (ou pleine dose en cas de réponse insuffisante pour le lansoprazole et l'oméprazole), puis, éventuellement, traitement à la demande (à long terme)

- **Traitement de l'œsophagite par RGO (cicatrisation)** : il n'y a pas en général de différence d'efficacité entre les IPP.

Dans une étude, 40 mg/j d'ésoméprazole ont été plus efficaces que 20 mg/j d'oméprazole sur la cicatrisation au bout de 4 semaines. Mais la différence est minime et sa pertinence clinique discutable. D'autant qu'après 4 semaines de traitement, il est recommandé de passer à 40 mg/j d'oméprazole en cas d'inefficacité. Aucune étude comparant directement cette posologie d'oméprazole à l'ésoméprazole n'est disponible.

IPP	Cicatrisation de l'œsophagite par RGO (dose quotidienne)
Lansoprazole Oméprazole Pantoprazole Ésoméprazole Rabéprazole	Pleine dose pendant 4 à 8 semaines <ul style="list-style-type: none"> ▶ pour l'oméprazole, en cas d'œsophagite sévère résistante au bout de 4 semaines, passer à double dose pendant 4 semaines ▶ pour le pantoprazole, demi-dose en cas d'œsophagite légère

- **Traitement d'entretien et prévention des récurrences de l'œsophagite par RGO** : après 6 mois de traitement, il n'y a pas en général de différence d'efficacité entre les IPP.

Des résultats discordants ont été rapportés :

- une plus grande efficacité de l'ésoméprazole (20 mg/j) que du lansoprazole (15 mg/j) ou du pantoprazole (20 mg/j) ;
- une non-infériorité du pantoprazole (20 mg/j) comparé à l'ésoméprazole (20 mg/j).

IPP	Prévention des récurrences d'œsophagite par RGO (dose quotidienne)
Lansoprazole Oméprazole Pantoprazole Ésoméprazole Rabéprazole	Demi-dose ou pleine dose au long cours (la dose minimale efficace doit être recherchée) <ul style="list-style-type: none"> ▶ pour le pantoprazole, toujours pleine dose en cas de récurrence ▶ pour l'ésoméprazole, toujours demi-dose

- **Les IPP n'ont pas d'AMM dans le soulagement de manifestations extradiigestives isolées pouvant être liées à un RGO**, telles que symptômes ORL, toux chronique, asthme ou douleurs thoraciques d'origine non cardiaque. Il n'y a pas d'intérêt à les prescrire dans ces situations, sauf en cas de RGO documenté (par pH-métrie par exemple), mais non en traitement d'épreuve ou test thérapeutique.

2. Lésions gastroduodénales dues aux AINS

- Dans la **prévention** et le **traitement des lésions digestives hautes induites par les AINS**, il n'a pas été mis en évidence de différence d'efficacité entre les IPP.
 - **Prévention des lésions gastroduodénales dues aux AINS chez les sujets à risque** (patients sous AINS de plus de 65 ans, ou ayant des antécédents d'ulcère gastroduodénal, ou traités par antiagrégant plaquettaire, anticoagulant ou corticoïde). Cette prévention doit être arrêtée en même temps que le traitement par AINS.

IPP	Prévention des lésions dues aux AINS (dose quotidienne)
Oméprazole	Pleine dose jusqu'à la fin du traitement par AINS
Lansoprazole Pantoprazole Ésoméprazole	Demi-dose jusqu'à la fin du traitement par AINS
	▶ Le rabéprazole n'a pas cette indication

- **Traitement des lésions gastroduodénales dues aux AINS** (chez les patients pour lesquels un traitement par AINS doit être poursuivi).

IPP	Traitement des lésions dues aux AINS (dose quotidienne)
Lansoprazole Oméprazole	Pleine dose pendant 4 à 8 semaines
Ésoméprazole	Demi-dose pendant 4 à 8 semaines
	▶ Le pantoprazole et le rabéprazole n'ont pas cette indication

3. Ulcère gastrique et duodénal

- **Éradication d'*Helicobacter pylori*** en association à une antibiothérapie appropriée, en cas de maladie ulcéreuse gastroduodénale avec infection par *H. pylori*.

Dans la **trithérapie de l'ulcère gastroduodénal associé à *Helicobacter pylori***, il n'a pas en général été montré de différence d'efficacité entre les IPP en termes d'éradication d'*H. pylori*.

Dans une étude sur l'éradication d'*H. pylori*, l'ésoméprazole (40 mg/j) a été plus efficace que le pantoprazole (40 mg/j), mais non différent de l'oméprazole (20 mg/j) ou du rabéprazole (40 mg/j).

IPP	Éradication d' <i>Helicobacter pylori</i> (dose quotidienne)	
Lansoprazole Oméprazole Pantoprazole Rabéprazole	Pleine dose x 2/jour pendant 7 jours	Pour un ulcère duodénal compliqué (hémorragie, perforation) ou associé à un traitement par AINS, corticoïde ou antiagrégant, ou pour un ulcère gastrique (compliqué ou non), poursuivre le traitement à pleine dose (1/jour) pendant 3 à 7 semaines selon les symptômes (douleurs, saignements) et la taille de l'ulcère à l'endoscopie.
Ésoméprazole	Demi-dose x 2/jour pendant 7 jours	

Antibiothérapie associée en première intention (7 jours de traitement)*	
Cas général	Clarithromycine 1 g/j et amoxicilline 2 g/j
Contre-ind. à la clarithromycine	Amoxicilline 2 g/j et métronidazole ou tinidazole 1 g/j
Contre-ind. aux bêtalactamines	Clarithromycine 1g/j et métronidazole ou tinidazole 1 g/j

* En cas d'échec du traitement initial, on recommande en seconde intention d'associer IPP, amoxicilline et imidazole pendant 14 jours.

- Dans le traitement de l'ulcère gastrique ou duodénal évolutif sans infection à *Helicobacter pylori*, il n'a pas été mis en évidence de différence d'efficacité entre les IPP.

IPP	Ulcère gastrique (dose quotidienne)
Lansoprazole	Pleine dose pendant 4 à 8 semaines
Oméprazole	▶ 4 à 6 semaines pour l'oméprazole
Pantoprazole	▶ 6 à 12 semaines pour le rabéprazole
Rabéprazole	
	▶ L'ésoméprazole n'a pas cette indication

IPP	Ulcère duodénal (dose quotidienne)
Lansoprazole	Pleine dose pendant 4 semaines
Oméprazole	▶ 2 semaines pour le lansoprazole si la cicatrisation est complète
Pantoprazole	▶ 4 à 8 semaines pour le rabéprazole
Rabéprazole	
	▶ L'ésoméprazole n'a pas cette indication

- Traitement d'entretien (au long cours) de l'ulcère duodénal chez les patients non infectés par *H. pylori*, ou chez qui l'éradication n'a pas été possible.
 - Oméprazole (seul à avoir l'AMM dans cette indication) : demi-dose ou pleine dose après échec d'un traitement par anti-H2.

4. Doses et coûts de traitement

IPP	Demi-dose	Coût de traitement journalier
Lansoprazole	15 mg	0,36 €
Pantoprazole	20 mg	0,41 €
Oméprazole	10 mg	0,46 €
Ésoméprazole	20 mg	0,78 €
Rabéprazole	10 mg	0,73 €

IPP	Pleine dose	Coût de traitement journalier
Lansoprazole	30 mg	0,49 €
Pantoprazole	40 mg	0,55 €
Oméprazole	20 mg	0,60 €
Ésoméprazole	40 mg	1,09 €
Rabéprazole	20 mg	1,35 €

- Les coûts de traitement indiqués ici correspondent aux plus faibles prix publics unitaires (et aux génériques, s'il y a lieu) au 1^{er} janvier 2010. Le taux de remboursement est de 65 %.
- Pour chaque indication, le coût de traitement par un **générique d'IPP** est inférieur au coût du traitement par un non-générique.

© Haute Autorité de Santé - FM IPP 2009 - Imprimé par MOZZON S.R.L. - Florence, Italie

HAS

Comme l'ensemble des publications de la HAS,
ce document est disponible sur www.has-sante.fr

Juin 2009 - Mise à jour décembre 2009

Annexe 2. Questionnaire patient

Questionnaire patient

Qui vous a prescrit initialement l'IPP ?

- Médecin généraliste
- Gastro-entérologue
- Rhumatologue
- Cardiologue
- Autre (précisez) : _____
- Ne sait pas

Pour quelle raison prenez-vous votre traitement ?

- Brûlure (œsophage, estomac)
- Remontées acides
- Douleur pesanteur digestive toux suite hospitalisation protection gastrique en prévention lors de la prise d'un autre médicament
- Autre (précisez) : _____
- Ne sait pas

Depuis combien de temps prenez-vous ce traitement ?

- 4 semaines
- 4 à 8 semaines
- Supérieur à 8 semaines
- Supérieur à 6 mois
- Supérieur à 1 an
- Supérieur à 5 ans
- Ne sait pas

Avez-vous déjà pris de vous-même sans ordonnance ce médicament ?

- OUI
- NON

Si OUI, pour quelle(s) raison(s) ?

Selon vous, l'IPP que vous prenez peut-il générer des effets secondaires ?

- OUI
- NON

Envisageriez-vous d'arrêter de prendre ce médicament ?

- OUI
- NON

Que vous ayez répondu OUI ou NON, pouvez-vous préciser les raisons ?

*N'hésitez pas à en parler à votre médecin
Merci pour votre participation*

En cochant cette case, je certifie que les réponses apportées aux questions posées sont correctes :

Annexe 3. Questionnaire d'audit médecin généraliste

AUDIPP – Questionnaire d'audit médecin généraliste

Age du patient : |_|_|

Quel traitement IPP (molécule, dosage) avez-vous prescrit à votre patient ?

- Esoméprazole (Inexium®) :
 - 20 mg
 - 40 mg
- Lansoprazole (Lanzor®, Ogast®, Ogastoro® et génériques)
 - 15 mg
 - 30 mg
- Oméprazole (Mopral®, Zoltum®, génériques)
 - 10 mg
 - 20 mg
- Pantoprazole (Eupantol®, Inipomp® et génériques)
 - 20 mg
 - 40 mg
- Rabéprazole (Pariet®)
 - 10 mg
 - 20 mg

S'agit-il :

- D'une initiation ?
- D'un renouvellement ?

Si renouvellement, depuis quand l'IPP est-il prescrit ? (en semaines) |_|_|

Modalités de prise de l'IPP :

- Prise quotidienne
- A la demande

Dans quelle indication l'IPP est-il prescrit ?

- Reflux Gastro-Œsophagien (RGO)
- Œsophagite par RGO
- Prévention des récurrences de d'œsophagite par RGO
- Prévention des lésions GO causées par AINS
- Traitement des lésions GO causées par les AINS
- Eradication d'HP (en association avec antibiothérapie) dans UGD
- Traitement de l'UG sans HP
- Traitement de l'UD sans HP
- Traitement d'entretien au long cours de l'UD
- Autre : précisez : _____

Réalisation d'une FOGD ?

- OUI : date ____ / ____ / _____ Date inconnue
- NON

Si OUI, résultat de la FOGD :

- Reflux Gastro-Œsophagien (RGO)
- Œsophagite par RGO
- Œsophagite causée par AINS
- Ulcère gastrique avec HP
- Ulcère duodénal avec HP
- Prévention des lésions gastro œsophagienne causées par AINS
- Ulcère gastrique sans Helicobacter pylori
- Ulcère duodénal sans Helicobacter pylori
- Normale
- Autre (précisez) : _____

Avez-vous discuté avec votre patient de la possibilité de ne pas prescrire d'IPP ?

- OUI
- NON

Signature du médecin :

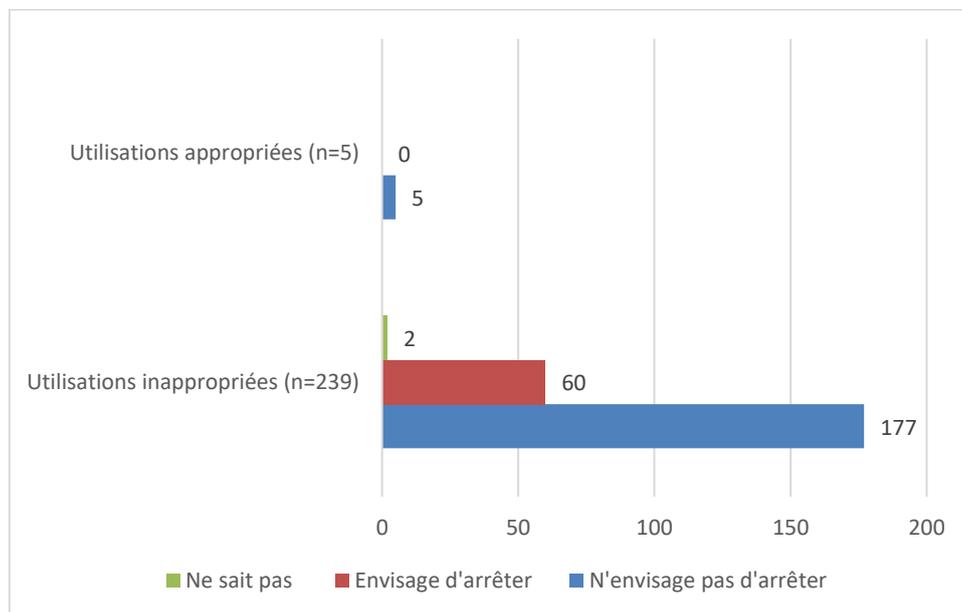
Annexe 4. Questionnaire : Caractéristiques du médecin généraliste

Caractéristiques du médecin généraliste
Age (en année)
Genre
<input type="checkbox"/> Homme <input type="checkbox"/> Femme
Lieu d'exercice :
<input type="checkbox"/> Rural <input type="checkbox"/> Semi rural <input type="checkbox"/> Urbain
Durée d'exercice (en année)
Maître de Stage Universitaire
<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non

Annexe 5. Répartition croisée des utilisateurs au long cours selon leur tranche d'âge et la durée de la prise (n=244)

Durée de prise	≥ à 5 ans (n=177)	Entre 1 an et < 5 ans (n=50)	Entre 6 mois et < 1 an (n=6)	> à 8 semaines et < 6 mois (n=11)	p-value (test Fisher)
Tranches d'âge					0,65
< 65 ans (n=77)	54	16	2	5	
Entre 65 et 74 ans (n=90)	71	15	2	2	
≥ 75 ans (n=77)	52	19	2	4	

Annexe 6. Répartition croisée des perspectives d'arrêt en fonction des utilisations appropriées ou non chez les utilisateurs au long cours (n=244)



Annexe 7. Répartition croisée des participants avec un IPP au long cours selon la perspective d'arrêt de l'IPP en fonction de l'âge et la connaissance relative à l'existence d'effets indésirables (Test Chi² et Fisher) (n=244)

<i>Envisage ou non un arrêt</i>	<i>Non (n=184)</i>	<i>Oui (n=60)</i>	<i>p-value</i>
<i>Tranches d'âge</i>			0,21
<i>Entre 65 et 74 ans (n=90)</i>	69	21	
<i>≥ 75 ans (n=77)</i>	53	24	
<i>< 65 ans (n=77)</i>	62	15	
<i>Existence ou non d'effets indésirables</i>			0,18
<i>Non (n=179)</i>	140	39	
<i>Oui (n=59)</i>	40	19	
<i>Ne sait pas (n=6)</i>	4	2	

Serment d'Hippocrate

En présence des maîtres de cette école, de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.

Je dispenserai mes soins sans distinction de race, de religion, d'idéologie ou de situation sociale.

Admis à l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser les crimes.

Je serai reconnaissant envers mes maîtres, et solidaire moralement de mes confrères. Conscient de mes responsabilités envers les patients, je continuerai à perfectionner mon savoir.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné de jouir de l'estime des hommes et de mes condisciples, si je le viole et que je me parjure, puissé-je avoir un sort contraire.

Etude des modalités de consommation des inhibiteurs de la pompe à protons chez des patients en soins primaires.

Introduction : Les IPP sont très efficaces dans la réduction de l'acidité gastrique et très bien tolérés. Ils font partie des médicaments les plus utilisés en France. Devant une prise au long cours, des effets indésirables parfois graves peuvent survenir. Le service médical rendu a été récemment réévalué par la HAS en 2020. La nécessité de faire évoluer les pratiques en était la conclusion. Le but de cette étude était de faire un état des lieux sur les modalités d'usage des IPP chez les patients en soins primaires dans la région ex-Limousin.

Méthode : Il s'agit d'une étude transversale, quantitative, observationnelle et descriptive, menée de janvier 2022 à mai 2022. 28 médecins généralistes ont été recrutés. Ils devaient proposer aux patients sous IPP de remplir un auto-questionnaire.

Résultats : Nous avons analysé 410 questionnaires. 70% (n=287) des patients prennent un IPP quotidiennement et 43% (n=177) depuis plus de 5 ans. Le motif de prise le plus retrouvé (62%, n=256) était les brûlures. L'utilisation était inappropriée chez 61 % (n=251) des participants. 71 % (n=292) des patients méconnaissaient l'existence d'effets indésirables. Environ 62% (n=254) n'envisageaient pas d'arrêter leur IPP. 93 % (n=381) n'avaient jamais pris d'IPP en automédication. Les médecins généralistes étaient les principaux initiateurs déclarés par 61 % (n=260) des patients.

Conclusion : Notre étude révèle un mésusage important associé à une méconnaissance des effets indésirables et une adhérence excessive aux IPP. Dans un contexte d'enjeux iatrogéniques et économiques, il semble indispensable de développer nationalement des outils pour sensibiliser les patients et les prescripteurs afin d'optimiser la prise d'IPP.

Mots-clés : Inhibiteur de la pompe à protons, utilisation inappropriée, effets indésirables, patients, soins primaires.

Study of the patterns of use of proton pump inhibitors in patients in primary care.

Introduction : PPIs are very effective in the reduction of gastric acidity and very well tolerated. They are among the most used drugs in France. When taken over a long period, sometimes serious adverse effects can occur. The medical service rendered was recently reassessed by the HAS in 2020. The necessity of changing practices was the conclusion. The objective of this study was to assess the modalities of use of PPIs in primary care patients in the ex-Limousin region.

Method : This is a descriptive, quantitative, observational and cross-sectional study conducted from January 2022 to May 2022. 28 general practitioners were recruited. They were to asked PPIs treated patients to complete a self-questionnaire.

Result : We analyzed 410 questionnaires. 70% (n=287) of patients take a PPI daily and 43% (n=177) for more than 5 years. The most frequent cause for taking (62%, n=256) was heartburn. Inappropriate use in 61% (n=251) of participants. 71% (n=292) of patients did not know about adverse effects. 62% (n=254) did not plan to stop their PPIs. 93% (n=381) never self-medicated with PPIs. General practitioners were the primary initiators reported by 61% (n=260) of patients.

Conclusion : Our study reveals significant misuse associated with a ignorance of adverse effects and a strong attachment to the PPIs. In a context of iatrogenic and economic issue, it seems critical to develop national tools to educate patients and prescribers in order to optimize the use of PPIs.

Keywords : Proton pump inhibitors, inappropriate use, adverse effects, patients, primary care.

